

• 论 著 •

4 $\mu\text{g/mL}$ 万古霉素琼脂平板对万古霉素不敏感葡萄球菌筛查价值的 Meta 分析

蔡淑梅, 张亚彬, 高壁如

(南京军区福州总医院检验科, 福建福州 362300)

摘要:目的 评价 4 $\mu\text{g/mL}$ 万古霉素平板筛查万古霉素不敏感葡萄球菌的准确性和特异性。方法 计算机检索 The Cochrane Library (2013 年第 2 期)、PubMed (1996 年至 2013 年 8 月)、ISI Web of Knowledge(1980 年至 2013 年 8 月)、中文期刊全文数据库(1964 年至 2013 年 8 月)、中文科技期刊数据库(1989 年至 2013 年 8 月)、万方数据库(1998 年至 2013 年 8 月),并用辅助手工检索,2 名评价员严格根据纳入排除标准收集 4 $\mu\text{g/mL}$ 万古霉素平板筛查万古霉素不敏感葡萄球菌的试验。依据诊断性研究的质量评价(QUADAS)标准评价纳入文献的质量后,用 Meta-Disc 1.4 软件进行 Meta 分析。结果 最后纳入 3 项研究,974 例受试者。Meta 分析结果显示:万古霉素平板筛查万古霉素不敏感金黄色葡萄球菌合并敏感性、特异性、阳性似然比、阴性似然比和诊断比值分别为 0.805 [95%CI(0.047,0.563)],0.921 [95%CI(0.901,0.938)],10.804 [95%CI(5.511,21.181)],0.162 [95%CI(0.71,1.0)] 和 69.721 [95%CI(11.740,414.06)]。结论 4 $\mu\text{g/mL}$ 万古霉素平板筛查万古霉素不敏感菌具有高特异性和高敏感性,可用于万古霉素不敏感菌的筛查。

关键词:万古霉素平板; 万古霉素不敏感葡萄球菌; 菌群谱型分析-曲线下面积; Meta 分析
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.16.013 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2015)16-2321-03

Diagnostic Value of 4 $\mu\text{g/mL}$ vancomycin screening plate for vancomycin-non-susceptible *Staphylococcus aureus*: a Meta-analysis

Cai Shumei, Zhangyabin, Gaobiru

(Department of Clinical Laboratory, PLA Medical Laboratory Center of Fuzhou General Hospital, Fuzhou, Fujian 350025, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the diagnostic accuracy of 4 $\mu\text{g/mL}$ vancomycin screening plate (4VA) for vancomycin-non-susceptible *Staphylococcus aureus*. **Methods** The diagnosis trials on 4VA for vancomycin-non-susceptible *Staphylococcus aureus* were searched in the databases such as PubMed(1966 to Aug. 2013), The Cochrane Library(the second phase of 2013), ISI Web of Knowledge(1980 to Aug. 2013), CNKI (1964 to Aug. 2013), VIP (1989 to Aug. 2013) and Wanfang(1998 to Aug. 2013), meanwhile the manual. Two reviewers evaluated the quality of the included trials according to the quality assessment of diagnostic accuracy studies, and then meta-analysis was performed using Meta-Disc 1.4 software. **Results** A total of 3 trials involving 974 participants were included. The results of meta-analysis showed that the weighted sensitivity, specificity, positive likelihood ratio, negative likelihood ratio and diagnostic odds ratio, were 0.805 [95%CI(0.047 to 0.563)], 0.921 [95%CI(0.901 to 0.938)], 10.804 [95%CI(5.511 to 21.181)], 0.162 [95%CI(0.71 to 1.0)] and 69.721 [95%CI(11.740 to 414.06)] respectively. **Conclusion** 4VA for vancomycin-non-susceptible *Staphylococcus aureus* has a very high specificity and sensitivity, so 4VA could be used to screening plate (4VA) for vancomycin-non-susceptible *Staphylococcus aureus* in clinic.

Key words: vancomycin screening plate; vancomycin-non-susceptible *Staphylococcus aureus*; population analysis profiles-area under the curve; Meta-analysis

万古霉素不敏感的金黄色葡萄球菌包括:万古霉素耐药金黄色葡萄球菌(VRSA)、万古霉素中度耐药金黄色葡萄球菌(VISA)、异质性万古霉素耐药金黄色葡萄球菌(hVISA)。随着万古霉素被日益广泛应用于耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)感染的临床治疗,对万古霉素不敏感的菌株亦随之出现,甚至出现万古霉素耐药菌株。对万古霉素敏感性降低菌株广泛存在^[1-5],作为万古霉素敏感性的过渡阶段,VISA 和 hVISA 一旦发展为 VRSA,万古霉素治疗会无效,临床上将面临无药可选的被动局面,所以对 VISA 和 hVISA 的筛查就显得很重要。

目前在临床上筛查方法有:菌群谱型分析-曲线下面积(PAP-AUC)万古霉素平板筛查法、替考拉宁筛查法、E-test 法、纸片扩散法(K-B 法)等。PAP-AUC 法是诊断万古霉素不

敏感菌的金标准。目前无相关的循证医学证据支持任何一种方法作为筛查万古霉素不敏感葡萄球菌的临床方法,而美国临床实验室标准协会(CLSI)2009 年推荐琼脂稀释法为筛查 VRSA 及确认的方法,目前有文献[6-8]报道到 6 μg 的万古霉素平板对于万古霉素不敏感的筛查的敏感性(22%~44.4%)比较低,故本文拟对 4 $\mu\text{g/mL}$ 万古霉素平板筛查万古霉素不敏感葡萄球菌进行评价,以期对临床抗感染治疗提供帮助。

1 材料与方法

1.1 纳入标准 纳入 4 $\mu\text{g/mL}$ 万古霉素平板(4VA)与金标准 PAP-AUC 方法相比较筛查万古霉素不敏感金黄色葡萄球菌的所有试验;测量指标包括合并敏感度(SEN)、合并特异度(SPE)、合并阳性似然比(LR+)、合并阴性似然比(LR-)、合并诊断比值比(DOR)等。

1.2 排除标准 A 重复报道;B 动物试验;C 综述性文献;D 数据报道有误或不完整,无法提取四格表的文献;E 无金标准 PAP-AUC 参考试验。

1.3 检索策略 计算机检索 The Cochrane Library (2013 第 2 期)、PubMed (1996 年至 2013 年 8 月)、ISI Web of Knowledge (1980 年至 2013 年 8 月)、中国期刊全文数据库(CNKI, 1964 年至 2013 年 8 月)、中国科技期刊全文数据库(VIP,1989 年至 2013 年 8 月)、万方数据库(WF,1998 年至 2013 年 8 月)。并追踪纳入文献参考文献、询问专家获取相关文献和信息。如果试验资料不足或缺乏,通过邮件和作者联系。英文检索词有:vancomycin、agar、BHI、population analysis profile-area under the curve、PAP-AUC、sensitivity、specificity、diagnos * 等;中文检索词:万古霉素、平板、脑心琼脂平皿、改良菌群分析策略-曲线下面积、敏感度、特异度、诊断等。检索策略参考《The Bayes Library of Diagnostic Studies and Reviews》,检索词分目标疾病、待评价试验、诊断准确性指标 3 部分,并根据具体数据库调整,所有检索采用主题词[MEDLINE(MeSH),EMATGE(EMTREE)]与自由词相结合的方式。

1.4 文献质量评价和资料提取

1.4.1 研究文献的选择和资料提取 2 个评价者独立地按照预定的纳入和排除标准筛查文献并对纳入的文献的数据进行提取,如有不一致,通过协商解决或与第三者讨论解决。资料提取包括:题目、作者、年代、国家、试验方法、是否盲法、纳入样本量、参考标准与此法比较所得结果(SEN、SPE、优势比、似然比等)。

1.4.2 质量评价标准 根据诊断性研究的质量评价(QUADAS)标准中 14 条对纳入文献进行质量评价。

1.5 统计学处理 采用 Meta disc1.4 软件进行 Meta 分析。首先进行异质性分析(Q 检验),当 $P>0.1$ 时认为各研究结果

间无统计学异质性。对无异质性的文献绘制综合受试者工作特征(SROC)曲线,并分别计算 SEN、SPE、LR+、LR-、DOR,所有结果均用 95%置信区间(CI)表示。

2 结 果

2.1 文献筛选过程 初检出相关文献 237 篇,经逐层筛选后,最终纳入 3 篇文献,共 974 例受试者。外文 3 篇^[9-11]。文献筛选过程与结果见图 1。

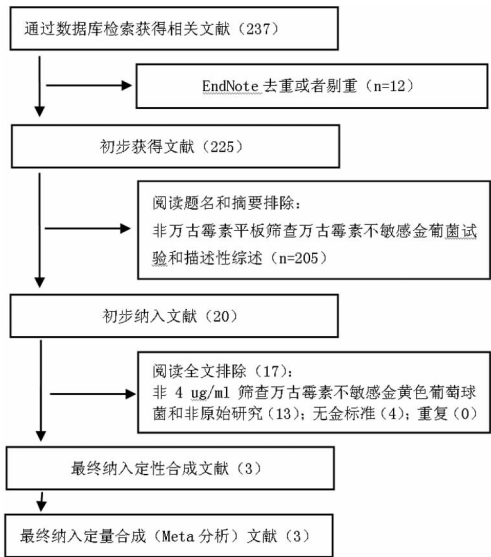


图 1 文献筛选流程图

2.2 纳入研究的描述 纳入符合标准的文献 3 篇(3 个研究)。纳入文献 QUADS 评价结果见表 1。3 个研究中样品总量 974 例,纳入文献基本特征见表 2。

表 1 纳入文献 QUADS 评价条目

纳入研究	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
K. Riederer 2011 ^[9]	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	U	N	Y
Sarah W. Satola ^[10]	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	U	Y	Y
TIMOTHY R. WALSH 2001 ^[11]	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	U	Y	Y

1:疾病谱组成;2:研究对象的选择标准是否明确;3:金标准;4:疾病进展偏倚;5:部分参照偏倚;6:多重参照偏倚;7:混合偏倚;8:待评价试验的实施;9:金标准的实施;10:试验解读偏倚;11:金标准解读偏倚;12:临床解读偏倚;13 难以解释的试验结果;14:退出病例;Y:符合;N:不符合;U:不清楚。

表 2 纳入研究的基本特征

纳入研究	方法	金标准	n	TP(n)	FP(n)	FN(n)	TN(n)	SEN(%)	SPE(%)
K. Riederer 2011 ^[9]	4VA	PAP-AUC	485	11	29	0	445	27.5	100
Sarah W. Satola ^[10]	4VA	PAP-AUC	140	19	8	2	111	91	94
TIMOTHY R. WALSH 2001 ^[11]	4VA	PAP-AUC	349	32	34	13	270	71	88

2.3 Meta 分析结果 3 篇文献异质性检验 I^2 大于 50%^[9-11], $P<0.05$,提示各研究结果间具有统计学异质性,采用随机效应模型进行 Meta 分析。合并结果显示:PAP-AUC,4VA 诊断万古霉素不敏感葡萄球菌的 SEN 为 0.805 [95%CI(0.047, 0.563)],SPE 为 0.921 [95%CI(0.901, 0.938)],LR+ 为 10.804 [95%CI(5.511, 21.181)],LR- 为 0.162 [95%CI(0.71, 1.0)],DOR 为 69.721 [95%CI(11.740, 414.06)]。

3 讨 论

本研究以 PAP-AUC 作为金标准,纳入 3 个 4VA 筛查万古霉素不敏感葡萄球菌,结果显示合并 SEN 为 0.805,说明漏诊率较低;合并 SPE 为 0.921,特异性也很高,合并 LR+ 为 10.804,提示结果基本可以确定和排除万古霉素不敏感葡萄球菌;合并 LR- 为 0.162,4VA 漏诊率较低,即 4VA 阴性时排除万古霉素不敏感葡萄球菌的可能性较大;合并 DOR 为 69.

721, 该值越大, 则诊断性试验的判别效果越好。

由于纳入文献中标本中经金标准确诊的 VISA 较少, 也没有 VRSA, 纳入的病例谱不能完全代表临床实践中易混淆的病例, 给最后评价会带来一定的偏倚, 但是样品的选择标准包含了临床上所有 MRSA, 在目前临床上还是能够代表万古霉素不敏感葡萄球菌的易混淆病例。纳入文献中关于 PAP-AUC 和 4VA 的试验步骤描述不够清楚, 影响其重复性。

由于万古霉素不敏感葡萄球菌发生率增高, 4VA 用于万古霉素不敏感葡萄球菌筛查, 对于 hVISA 不敏感, 导致其敏感性低, 可以联合敏感性高的试验筛查, 防止漏选。4VA 特异性高, 筛查阳性基本上是万古霉素不敏感葡萄球菌, 在临床上被推荐使用, 为临床工作提供依据。

参考文献

- [1] Filleron A, Chiron R, Reverdy ME, et al. Utility of the Etest GRD for detecting *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to glycopeptides in cystic fibrosis patients[J]. *European J Clin Microbiol Infect Dis*, 2012, 31(4): 599-604.
- [2] Gunes H, Cetin ES, Kaya S, et al. Investigation of reduced glycopeptid susceptibility among methicillin resistant staphylococci[J]. *African J Microbiol Res*, 2012, 6(2): 453-459.
- [3] Kuscu F, Ozturk DB, Gurbuz Y, et al. Investigation of Reduced Vancomycin Susceptibility in Methicillin-Resistant *Staphylococci* [J]. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 2011, 45(2): 248-257.
- [4] Harigaya Y, Ngo D, Lesse AJ, et al. Characterization of heterogeneous vancomycin-intermediate resistance, MIC and accessory gene regulator (*agr*) dysfunction among clinical bloodstream isolates of *staphylococcus aureus*[J]. *BMC Infect Dis*, 2011, 11(1): 27-29.
- [5] Hasani A, Sheikhalizadeh V, Hasani A, et al. Methicillin resistant

and susceptible *Staphylococcus aureus*: Appraising therapeutic approaches in the Northwest of Iran[J]. *Iranian J Micro*, 2013, 5(1): 56-62.

- [6] Voss A, Mouton JW, Elzakker EPV, et al. A multi-center blinded study on the efficiency of phenotypic screening methods to detect glycopeptide intermediately susceptible *Staphylococcus aureus* (GISA) and heterogeneous GISA (h-GISA)[J]. *Annals Of Clinical Micro And Antimic*, 2007, 6(1): 9.
- [7] Yusof A, Engelhardt AA, Bylund L, et al. Evaluation of a new E-test vancomycin-teicoplanin strip for detection of glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus* (GISA), in particular, heterogeneous GISA[J]. *J Clin Microbiol*, 2008, 46(9): 3042-3047.
- [8] Sun W, Chen HB, Liu YD, et al. Prevalence and characterization of heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* isolates from 14 cities in China[J]. *Anti Agents And Chem*, 2009, 53(9): 3642-3649.
- [9] Riederer K, Shemes S, Chase P, et al. Detection of Intermediately Vancomycin-Susceptible and Heterogeneous *Staphylococcus aureus* Isolates; Comparison of Etest and Agar Screening Methods [J]. *J Clin Micro*, 2011, 49(6): 2147-2150.
- [10] Satola SW, Farley MM, Anderson KF, et al. Comparison of Detection Methods for Heteroresistant Vancomycin-Intermediate *Staphylococcus aureus*, with the Population Analysis Profile Method as the Reference Method[J]. *J Clin Micro*, 2011, 49(1): 177-183.
- [11] Walsh TR, Bolmstrom A, Qwarnstrom A, et al. Evaluation of current methods for detection of staphylococci with reduced susceptibility to glycopeptides[J]. *J Clin Micro*, 2001, 39(7): 2439-2444.

(收稿日期: 2015-02-27)

(上接第 2320 页)

为了不浪费血液资源, 汇集血小板应该选择检验合格的单袋血小板汇集。但是检验需要一定时间, 故若直接汇集单袋浓缩血小板产品, 汇集血小板的有效期同单袋浓缩血小板, 较短, 临床应用意义不大。故本研究根据相关研究报道, 选择白膜层过夜放置, 第 2 天进行汇集后再分离血小板, 并采用血小板专用过滤器过滤, 其血小板保存有效期可以从汇集血小板分离制备后开始计算^[6-10]。从本文结果来看, 若选择对照组的白细胞滤器, 白膜层隔夜放置和白细胞过滤并未影响血小板的计数、激活和聚集活性, 血小板功能保持良好, 此种制备方法既能保证混合血小板的质量, 还能有效减少因血小板保存期缩短而致的血小板报废, 同时白细胞过滤还可降低因 HLA 抗体引起的同种免疫导致输注无效, 大大提高了其临床实用性。

参考文献

- [1] Pamphilon DH, Farrell DH, Donaldson C, et al. Development of lymphocytotoxic and platelet reactive antibodies; a prospective study in patients with acute leukemia[J]. *Vox Sang*, 1989, 57: 177-180.
- [2] 虞容, 单筠, 何吉, 等. 血小板输注无效患者的血小板抗体分析[J]. *上海医学检验杂志*, 2003, 18(2): 111.
- [3] Tynngard N. Preparation, storage and quality control of platelet

concentrates[J]. *Transfus Apher Sci*, 2009, 41(2): 97-104.

- [4] 赵凤绵, 孙晓红, 张爱红, 等. 采用 HSR 方法测定手工汇集浓缩血小板在不同保存温度下的保存效果[J]. *中国输血杂志*, 2008, 21(2): 116-118.
- [5] 卢发强, 赵士刚, 杨玉清, 等. 白膜法汇集浓缩血小板体外质量和功能特性研究[J]. *中国输血杂志*, 2008, 21(4): 245-247.
- [6] 杨冬燕, 段恒英, 樊小蓉, 等. 一次性采血五联袋在手工制备浓缩血小板中的应用[J]. *中国输血杂志*, 2009, 22(4): 311-312.
- [7] Boeri N, Saleun S, Pelissier E, et al. Influence of a 12-hour, 22 degrees C holding period for buffy coats on the preparation of platelet concentrates stored in plasma[J]. *Transfusion*, 1994, 34(10): 881-886.
- [8] 赵树铭. 血小板的制备及临床应用研究进展[J]. *中国输血杂志*, 2008, 21(9): 728-731.
- [9] 于洋, 骆群, 刘景汉. 白膜法手工富集血小板与单供者机采血小板质量对比研究[J]. *中国实验血液学杂志*, 2007, 15(4): 878-881.
- [10] 卢发强, 赵士刚, 杨玉清, 等. 白膜层过夜放置对汇集手工浓缩血小板集反应和体外激活的影响[J]. *中国输血杂志*, 2008, 21(5): 364-365.

(收稿日期: 2015-02-15)