

间接免疫荧光法检测抗核抗体对干燥综合征诊断价值的 meta 分析

张敏杰, 高玉芳, 徐晓莉, 罗文强[△]

(咸阳市中心医院医学检验科, 陕西咸阳 712000)

摘要:目的 评价抗核抗体(ANA)对干燥综合征(SS)的诊断价值。方法 计算机检索 PubMed、EMbase、Medline、The Cochrane Library、中国期刊全文数据库(CNKI)、万方科技期刊全文数据库、中国生物医学文献检索数据库(CBM)和维普中文科技期刊全文数据库(VIP),检索时限均从建库至2018年10月。由2位研究者根据纳入和排除标准独立筛选文献,提取资料并对所纳入研究进行质量评价。应用质量评价工具(QUADAS-2)评价文献质量。采用 meta-Disc 1.4 软件进行 meta 分析。计算合并灵敏度、合并特异度、合并阳性似然比、合并阴性似然比、合并诊断优势比,绘制汇总受试者工作特征曲线(SROC 曲线)并计算曲线下面积,采用灵敏度分析评估结果的稳定性。采用 Deek's 漏斗图非对称检验评估是否存在发表偏倚。结果 共纳入 16 项研究,包含 851 例 SS 患者,2 858 例对照者。异质性检验提示存在非阈值效应引起的明显异质性,采用随机效应模型对 16 项研究进行 meta 分析,合并灵敏度、合并特异度、合并阳性似然比、合并阴性似然比、合并诊断优势比、SROC 曲线下面积分别为:0.76(95%CI:0.73~0.79)、0.90(95%CI:0.89~0.91)、9.54(95%CI:4.24~21.46)、0.28(95%CI:0.13~0.61)、36.39(95%CI:14.16~93.47)、0.90;随机效应模型对对照仅为健康者的 10 项研究进行 meta 分析,合并灵敏度、合并特异度、合并阳性似然比、合并阴性似然比、合并诊断优势比、SROC 曲线下面积分别为:0.74(95%CI:0.70~0.78)、0.94(95%CI:0.93~0.95)、13.10(95%CI:9.02~19.01)、0.27(95%CI:0.09~0.81)、63.38(95%CI:29.42~136.53)、0.97。Deek's 漏斗图非对称检验提示不存在明显发表偏倚。结论 间接免疫荧光法检测 ANA 对 SS 临床诊断价值较高。

关键词:干燥综合征; 抗核抗体; 自身免疫病; meta 分析

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.17.012

中图法分类号:R446.6

文章编号:1673-4130(2019)17-2096-08

文献标识码:A

Diagnostic value of indirect immunofluorescence for anti-nuclear antibodies in patients with Sjögren's syndrome: a meta-analysis

ZHANG Minjie, GAO Yufang, XU Xiaoli, LUO Wenqiang[△]

(Department of CLinical Laboratory, Xianyang Central Hospital, Xianyang, Shaanxi 712000, China)

Abstract: Objective To evaluate the role of antinuclear antibody (ANA) for the diagnosis of Sjögren's syndrome (SS). **Methods** We searched the following databases such as PubMed, EMbase, Medline, The Cochrane Library, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), WANFANG Database, Chinese Biological Medicine Database (CBM), Chinese Weipu Database (VIP) from inception to october 2018. The screening, data extraction and quality assessment were conducted in accordance with the exclusion and exclusion criteria by two reviewers independently. Quality assessment was performed using a modified second version of the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies (QUADAS-2). Meta-Disc 1.4 software was used to perform meta analysis. Pooled sensitivity, pooled efficiency, pooled positive likelihood ratio, pooled negative likelihood ratio, and pooled diagnostic odds ratio was used to assess the diagnosis efficiency. The summary receiver operating characteristic (SROC) curve was plotted and the area under the SROC curve (AUC) was calculated. Stability was evaluated by sensitivity analysis. The Deek's funnel plot asymmetry test was used to investigate the presence or absence of publication bias. **Results** A total of sixteen studies were included, including a total of 851 SS cases and 2 858 control cases. The tests for heterogeneity showed significant heterogeneity between studies and a random effect model was used for pooling. The pooled sensitivity, pooled efficiency, pooled positive likelihood ratio, pooled negative likelihood ratio, pooled diagnostic odds ratio and the AUC of SROC curve of ANA in the diagnosis of SS were 0.76(95%CI:0.73-0.79), 0.90(95%CI:0.89-0.91), 9.54(95%CI:4.24-

作者简介:张敏杰,女,主管技师,主要从事自身免疫疾病的实验室诊断与发展机制研究。 [△] 通信作者, E-mail:lwq3712399@sina.com。

本文引用格式:张敏杰,高玉芳,徐晓莉,等.间接免疫荧光法检测抗核抗体对干燥综合征诊断价值的 meta 分析[J].国际检验医学杂志,2019,40(17):2096-2102.

21.46), 0.28(95%CI: 0.13—0.61), 36.39(95%CI: 14.16—93.47) and 0.90, and as for 10 studies with healthy controls those were 0.74(95%CI: 0.70—0.78), 0.94(95%CI: 0.93—0.95), 13.10(95%CI: 9.02—19.01), 0.27(95%CI: 0.09—0.81), 63.38(95%CI: 29.42—136.53) and 0.97 respectively. The Deek's funnel plot asymmetry test showed no significant publication bias. **Conclusion** Indirect immuno fluorescence for ANA detection had meaningful values for the diagnosis of SS.

Key words: Sjögren's syndrome; antinuclear antibody; autoimmune disease; meta-analysis

干燥综合征(SS)是一种主要累及外分泌腺体的慢性系统性炎症性自身免疫病,典型临床表现为以外分泌腺淋巴细胞浸润为特征的口眼干燥^[1]。疾病进展期间,患者可出现各种系统性的临床病变,如疲劳、关节炎、皮肤血管炎、血液病、肺间质疾病、肾衰竭、周围神经和中枢神经病变、胃肠道疾病。因此,SS被认为是一种异常的自身免疫性疾病,具有广泛器官特异性及系统性临床症状,同时出现伴随多种散在并发症的血清学异常^[1-2]。各种不同的临床症状造成临床对SS的诊断率较低。最新的临床研究显示疾病早期采用利妥昔单抗进行治疗可提高唾液腺功能,减轻疲劳,减少腺体外器官受累症状^[3-4]。这说明在对相关器官和组织造成不可逆的损伤之前,早期进行疾病鉴别诊断的重要性。自身抗体检测已经成为诊断SS的标准之一,4种自身抗体抗-Ro/SSA抗体、抗-La/SSB抗体、抗核抗体(ANA)和类风湿因子(RF)在临床上应用广泛,其阳性率与SS不同临床症状之间具有相关性。自身抗原Ro/La核糖核蛋白复合物抗体抗-Ro/SSA抗体、抗-La/SSB抗体是在SS患者中最常见的抗体。50%~70%的原发性SS患者可检出抗-Ro/SSA抗体和抗-La/SSB抗体^[5]。抗-Ro/SSA抗体可单独检出,也可与抗-La/SSB抗体同时检出,但是,单独抗-La/SSB抗体阳性较少见^[6]。抗-Ro/SSA抗体和抗-La/SSB抗体阳性患者更年轻、病程更长、外分泌腺功能紊乱更严重且更易复发腮腺增大,同时可累及较小的唾液腺^[7-8]。有研究显示,抗-Ro/SSA抗体和抗-La/SSB抗体阳性SS患者腺体外器官受累症状更为普遍,主要包括脾肿大、淋巴结病、脉管炎和雷诺现象等^[9],且抗-Ro/SSA抗体和抗-La/SSB抗体会在疾病进展过程中持续存在^[10]。研究表明,抗-Ro/SSA抗体和抗-La/SSB抗体对SS诊断特异度较高,但灵敏度较低,仅为25%~50%,对于腺体外临床表现(如雷诺现象、皮肤脉管炎和肾脏受累等)明显的阴性患者,需要进一步进行唇腺活检以明确诊断,患者依从性差。且在SS患者中,使用不同的检测方法抗-Ro/SSA抗体和抗-La/SSB抗体灵敏度和特异度差别较大。ANA抗原位点包括细胞核内核酸、组蛋白、非组蛋白、磷脂、各种蛋白酶及细胞质中各种细胞器,抗-Ro/SSA抗体靶抗原为细胞质小分子核糖核蛋白颗粒,抗-La/SSB抗体靶抗原为细胞核小分子核糖核蛋白颗粒,采用间接免疫荧光法检测ANA,其荧光染色模型多为核颗粒型。59%~85%的原发性SS患者可

采用间接免疫荧光法检出ANA^[11],多见于女性SS患者,诊断平均年龄低于男性。原发性SS患者出现ANA阳性与病变范围及受累器官多少存在相关性,同时高丙种球蛋白血症患病率也更高^[12]。由于SS引起的器官损害具有不可逆性,因此,SS诊治的难点在于早期诊断,唇腺病例活检为有创性检查,损伤较大。早期唇腺病理改变具有非特异性,且诊断方法灵敏度低,限制了其在SS早期诊断中的作用。近年来ANA被广泛应用于自身免疫性疾病及SS的诊断,结果不甚一致。本研究通过收集ANA用于SS诊断的研究数据,并进行meta分析,旨在明确ANA对诊断SS的特异度及灵敏度,综合评价ANA对SS的诊断价值。

1 材料与方法

1.1 文献来源 计算机检索中国期刊全文数据库(CNKI)、万方科技期刊全文数据库、中国生物医学文献检索数据库(CBM)和维普中文科技期刊全文数据库(VIP)中公开发表的采用间接免疫荧光法检测SS患者血清中ANA的研究,检索时限均从建库至2018年10月。中文检索词为“干燥综合征”“自身免疫性疾病”“结缔组织病”“抗核抗体”或“自身抗体”。同时以“sjögren's syndrome (SS)”“anti-nuclear antibody (ANA)”“connective tissue disease (CTD)”“dryness symptoms”“autoimmune diseases (AID)”及相关同义词联合检索PubMed、EMbase、Medline、The Cochrane Library外文数据库。手工检索其他相关文献及纳入研究的参考文献,以补充获取更多文献,具体筛选过程见图1。

1.2 文献纳入与排除标准 纳入标准,(1)研究类型:国内外已发表评价血清ANA检测对SS诊断价值的研究。(2)研究对象:SS患者。诊断依据:根据唇腺组织病理检查证实、美国欧洲共识小组(AECG)修订SS诊断标准或美国风湿病学会(ACR)诊断标准进行诊断。除此之外,临床诊断均可作为诊断依据。(3)方法:待评价试验为以选择Hep-2细胞作为抗原的间接免疫荧光法检测ANA,结果判断以抗体滴度 $\geq 1:100$ 为阳性。(4)结局指标:合并灵敏度、合并特异度、合并阳性似然比、合并阴性似然比、合并诊断优势比、绘制汇总受试者工作特征(SROC)曲线并计算曲线下面积(AUC)。

排除标准:(1)采用非间接免疫荧光法检测ANA的研究。(2)原始研究纳入病例为SS合并其他自身免疫病的患者。(3)研究中纳入病例 ≤ 20 例的研究。

(4)无法获取四格表数据或者数据有明显错误的研究。(5)同一研究者或者研究单位对同一人群进行的重复研究或重复发表、重复收录的研究。

1.3 文献筛选、资料提取和质量评价 由 2 位研究者独立筛选文献并提取资料,对纳入文献进行偏倚风险评价,随后进行结果对比,存在争议的文献由第 3 位研究者和第 4 位研究者协商决定。提取资料主要包括第一研究者、发表年份、时间范围、研究对象所在国家、病例的诊断方法、纳入对照的类型及病例与对照总数、性别、年龄。四格表数据真阳性(TP)、假阳性(FP)、假阴性(FN)、真阴性(TN)。采用质量评价工具(QUADAS-2)进行偏倚风险评价,QUADAS-2 工具由 4 个部分组成,(1)病例的选择;(2)待评价诊断试验;(3)金标准;(4)病例流程和进展情况。由 2 位研究者独立使用 QUADAS-2 工具对所有研究进行评价,结果所得一致性较好。其他信号问题的评判标

准、偏倚风险和适用性判断解释见表 1。

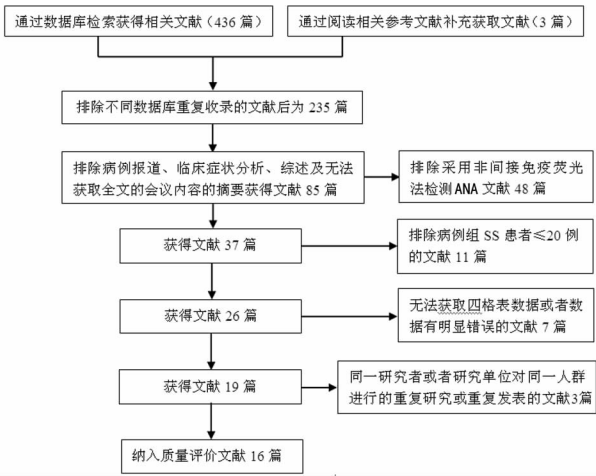


图 1 文献筛选流程及结果

表 1 QUADAS-2 应用偏倚风险和适用性判断解释

领域	信号问题及方法学质量评价标准
病例选择	问题 1:是否纳入了连续或随机的病例? 明确说明连续或随机纳入样本,则为“是”;若无介绍,则为“否”;若仅有纳入的时间界限,而没有指明是不是连续性的,则为“不清楚”。 问题 2:是否避免了病例-对照类研究设计? 原始研究非病例-对照研究,则为“是”;病例-对照研究则为“否”。 问题 3:研究是否避免了不恰当的排除? 若原始研究中将诊断不明的病例或其他疾病患者均纳入则为“是”;若原始研究中纳入的对照仅为健康者则为“否”。
偏倚风险评价	病例的选择是否会带来偏倚? 如果≥2 个信号问题的答案为“是”,表示存在低偏倚风险。如果≥2 个信号问题的答案为“否”,则表示存在高偏倚风险。其他情况则判断为不清楚。
适用性考虑	是否存在原始研究纳入患者和环境与系统综述研究问题不符的考虑? 若原始研究以 AECG 修订标准、ACR 制订诊断标准或唇腺组织病理学检查为病例诊断标准则为“低不适用性考虑”;若非则为“高不适用性考虑”;原始研究中仅指出病例为“SS 患者”则为“不清楚”。
待评价诊断试验	问题 1: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? 若原始研究采用盲法检测 ANA 则为“是”;若非盲法则为“否”。 问题 2:如果使用了阈值,那么这个阈值是否预先设定? 原始研究中若明确说明 ANA 结果判断以抗体滴度≥1:100 为阳性则为“是”;若结果判断不是以抗体滴度≥1:100 为阳性则为“否”;若未明确说明阳性滴度则为“不清楚”。
偏倚风险评价	待评价试验的实施或解释是否会产生偏倚? 如果所有信号问题的答案都是“是”,表示存在低偏倚风险。如果所有信号问题的答案都是“否”,则表示存在高偏倚风险。其他情况则判断为不清楚。
适用性考虑	是否存在原始研究待评价诊断试验的操作或解释与系统综述中综述问题不同的考虑? 若原始研究对 ANA 阳性结果进行荧光模型分析统计则为“低不适用性考虑”;若未进行分析统计则为“高不适用性考虑”。
金标准	问题 1:金标准是否可以准确地区分目标疾病? 本研究以 AECG 修订标准、ACR 诊断标准或唇腺组织病理学检查为“金标准”,若原始研究中病例的诊断以其中任意一项为诊断标准则为“是”;若非上述 3 项标准且将诊断不明、初诊、拟诊患者纳入病例的研究则为“否”;未对病例诊断标准进行明确阐述,仅指出为“SS 患者”的研究则为“不清楚”。 问题 2:是否在不知诊断试验结果的情况下解释金标准的结果? 2002 年 AECG 修订标准未提及“ANA”,若以此为诊断标准则为“是”;2012 年 ACR 诊断标准涉及 ANA,若以此为诊断标准则为“否”;除此之外的其他诊断标准及诊断方法不详则为“不清楚”。
偏倚风险评价	金标准的实施及解释是否会产生偏倚? 如果所有信号问题的答案都是“是”;表示存在低偏倚风险。如果所有信号问题的答案都是“否”;则表示存在高偏倚风险。其他情况则判断为不清楚。
适用性考虑	是否存在金标准定义的目标疾病与综述问题不符的考虑? 若原始研究中病例的诊断标准为 AECG 修订标准、ACR 诊断标准或唇腺组织病理学检查则为“低不适用性考虑”,若非则为“高不适用性考虑”;仅指出病例为“SS 患者”的研究则为“不清楚”。
病例流程和诊断试验与金标准之间的时间间隔	问题 1:待评价试验和金标准之间是否有恰当的时间间隔? SS 属于慢性疾病,短期的时间间隔不会产生高风险偏倚。我们设定间隔时间≤3 年为“是”;>3 年为“否”;若无介绍,则为“不清楚”。 问题 2:是否所有患者都接受了金标准试验? 且是相同的金标准试验? 若原始研究中病例的诊断标准为 AECG 修订标准、ACR 诊断标准或唇腺组织病理学检查,则为“是”;若仅有部分病例经过“唇腺组织病理学检查”或者原始研究中病例的诊断标准为除此之外的其他诊断标准则为“否”;仅指出病例为“SS 患者”的研究则为“不清楚”。 问题 3:是否所有患者均纳入分析? 所有原始研究均无失访者或者遗漏病例,因此均为“是”。
偏倚风险评价	病例的流程是否会产生偏倚? 如果≥2 个信号问题的答案是“是”;表示存在低偏倚风险。如果≥2 个信号问题的答案是“否”;则表示存在高偏倚风险。其他情况则判断为不清楚。

1.4 统计学处理 采用 meta-Disc 1.4 软件进行 meta 分析,首先分析各研究间的阈值效应,计算灵敏度的对数与 1-特异度的对数并行 Spearman 相关系数检验, $P<0.05$ 提示存在阈值效应。运用 meta-Disc 1.4 软件进行异质性分析,计算诊断优势比(DOR)的 Cochran-Q 值, I^2 值检验异质性。 $P>0.05, I^2<50\%$ 则无统计学异质性,采用固定效应模型合并效应量。当 $P<0.05, I^2>50\%$ 为存在统计学异质性,采用随机效应模型合并效应量包括:合并灵敏度、合并特异度、合并阳性似然比、合并阴性似然比、合并诊断优势比,拟合 SROC 曲线并计算 AUC。采用 meta 回归分析异质性来源,采用 Stata12.0 软件绘制 Deek's 漏斗图

非对称检验评估是否存在发表偏倚, $P<0.05$ 为差异有统计学意义,表明存在发表偏倚。

2 结 果

2.1 文献检索结果及纳入研究的基本情况 2 位研究者分别按照检索策略检索相关数据库,初检共获得相关文献 436 篇,通过阅读相关参考文献补充获取文献 3 篇。通过阅读摘要排除重复文献和不相关文献,初步筛选后获得文献 235 篇。阅读全文后根据排除标准分析文章内容和数据的完整性及正确性,排除相关文献后,共计 16 项研究最终纳入 meta 分析。纳入研究的基本信息见表 2。

表 2 纳入研究的基本特征

作者	年份 (年)	时间范围	国家	干燥综合征病例组				对照组				TP (n)	FP (n)	FN (n)	TN (n)
				诊断方法	n	性别 (男:女)	年龄(岁)	类型	n	性别 (男:女)	年龄(岁)				
BAYER 等 ^[13]	1999	不详	意大利	1993 年欧洲初始标准	121	不详	不详	健康者	952	不详	不详	107	58	14	894
ULVESTAD 等 ^[14]	2000	1996.02—1996.07	挪威	1993 年欧洲初始标准	50	4:46	59(24~78) 51(44~77)	非自身免疫性疾病患者	98	18:80	55(18~85)	35	4	15	94
HAYASHI 等 ^[15]	2001	1996—1999	日本	1993 年欧洲初始标准	36	1:35	59(21~77)	健康者	492	235:257	不详	25	40	11	452
宁克勤等 ^[16]	2007	2003.02—2006.01	中国	2002 年 AECG 标准	56	不详	16~68	健康者	20	不详	不详	38	0	18	20
冀春梅等 ^[17]	2008	2002.12—2006.12	中国	1982 年 ACR 标准	27	不详	不详	健康者	40	不详	不详	12	0	15	40
尤欣等 ^[18]	2008	2003—2004	中国	2002 年 AECG 标准	28	1:27	51±10	PBC 患者	61	5:56	54±10	25	52	3	9
张铭明等 ^[19]	2010	2006.08—2008.11	中国	不详	44	不详	不详	健康者	121	不详	不详	3	1	41	120
OP DE BEECK 等 ^[20]	2011	不详	比利时	2002 年 AECG 标准	36	5:31	50(21~75)	健康者	149	75:74	44(19~65)	20	9	16	140
吴风等 ^[21]	2012	2009.01—2010.06	中国	2012 年 ACR 标准	27	不详	15~89	健康者	40	不详	不详	24	0	3	40
许世琴等 ^[22]	2012	2008—2011	中国	2012 年 ACR 标准	68	8:60	62.3(19~82)	自身免疫病患者	70	不详	不详	47	46	21	24
喻冬梅等 ^[23]	2013	2007.01—2011.12	中国	2002 年 AECG 标准和 唇腺病例活检确认	53	14:39	45.36±15.25	健康者	60	23:37	46.54±9.47	37	3	16	57
滕贤麟等 ^[24]	2015	2012.06~2014.01	中国	自身免疫性疾病诊断 标准	23	不详	不详	健康者	50	22:28	42(19~66) 37(16~70)	19	0	4	50
周莲等 ^[25]	2016	2013.01~2015.04	中国	2012 年 ACR 诊断标准	24	不详	不详	非自身免疫性疾病 患者	103	39:64	45.3±13.1 (15~74)	19	5	5	98
祝忠良等 ^[26]	2016	2012.06—2015.06	中国	2012 年 ACR 诊断标准	162	7:155	49±11	健康者	120	10:110	47±10	149	6	13	114
MASLINSKA 等 ^[27]	2017	不详	波兰	2012 年 ACR 标准 和 2002 年 AECG 标准	75	10:65	50.03±15.1 (22~51)	伴随干燥症状的未 确诊的系统性结缔 组织疾病患者	38	3:35	55.11±12.4 (33~58)	70	9	5	29
OTTEN 等 ^[28]	2017	2013.04—2014.05	荷兰	2012 年 ACR 标准	21	不详	不详	非结缔组织病患者	444	不详	不详	18	61	3	383

2.2 纳入研究的基本特征和偏倚风险评价 本研究共纳入 16 项研究,包含 SS 患者 851 例,对照 2 858 例。对照类型包含非自身免疫性疾病患者、自身免疫性疾病患者、原发性胆汁性肝硬化患者、非结缔组织病患者及健康者。病例选择过程中有 1 项研究采用随机法纳入病例^[15],3 项研究连续纳入病例^[14,20,28]。1 项研究采用盲法检测病例和对照 ANA^[28],除 5 项研究外 11 项研究均明确说明 ANA 检测以选择 Hep-2 细胞作为抗原基质的间接免疫荧光法^[17,19,22-23,26]。11 项研究结果判断以抗体滴度 $\geq 1:100$ 为阳性^[13,15-16,19-23,26-28];

Hayashi 研究最小稀释滴度为 1:40,本研究录入四格表数据是稀释滴度为 1:160 的结果,同样 Op de beeck 的研究四格表数据也是稀释滴度为 1:160 的结果。有 5 项研究对 ANA 阳性结果进行荧光模型分析^[15,18-20,25]。以 AECG 诊断标准或 ACR 标准为病例诊断标准的研究有 11 项,3 项研究以 1993 年欧洲初始标准为诊断方法^[13-15],1 项研究未对病例的诊断标准进行详细阐述^[19],1 项研究诊断标准为“自身免疫性疾病诊断标准”^[25]。由于 SS 属于慢性疾病,短期的时间间隔不会产生高风险偏倚,笔者设定时间范围 $\leq$

3 年为恰当的时间间隔。所有原始研究均无失访者或遗漏病例。采用 QUADAS-2 工具进行偏倚风险评价及适用性判断,结果见图 2。

2.3 meta 分析结果

2.3.1 ANA 对 SS 的诊断价值评估 纳入的 16 项研究包括 SS 病例 851 例,对照 2 858 例。Spearman 相关系数为 $r=0.421(P=0.104)$,提示定量评价无阈值效应,采用随机效应模型进行 meta 分析,结果显示:合并灵敏度为 0.76(95%CI:0.73~0.79),见图 3;合并特异度为 0.90(95%CI:0.89~0.91),见图 4;合并阳性似然比为 9.54(95%CI:4.24~21.46),合并阴性似然比为 0.28(95%CI:0.13~0.61);合并诊断优势比为 36.39(95%CI:14.16~93.47);AUC 为 0.90,见图 5。



注:PS 为病例的选择;IT 为待评价试验;RS 为金标准;FT 为病例流程和诊断试验与金标准之间的时间间隔

图 2 纳入研究的偏倚风险评价

2.3.2 异质性检验 非阈值效应引起的异质性检验结果显示,纳入 16 项研究 DOR 对应的 $Cochran-Q=146.22(P=0.0000)$, $I^2=89.7\%$;meta 分析纳入的研究间均存在高度异质性。从临床角度结合纳入研究的特征按照以下因素进行 meta 回归分析,寻找异质性来源:地区(分为“中国组”和“国外组”);剔除 2 项滴度不详研究,滴度(分为“ $\geq 1:100$ ”组和“ $<1:100$ ”);剔除 3 项时间范围不详研究,时间范围(分为“ >3 年组”和“ ≤ 3 年组”);对照类型分为“疾病患者”组和“健康者”组。结果发现“对照类型”是造成异质性的可能原因。剔除对照类型为疾病患者的 6 项研究后发现异质性得到改善^[14,18,22,25,27-28], DOR 对应的 $Cochran-Q=28.15$, $I^2=68.0\%$;剔除对照类型为疾病患者的研究后合并灵敏度降低为 0.74(95%CI:

0.70~0.78),合并特异度为 0.94(95%CI:0.93~0.95),合并阳性似然比为 13.10(95%CI:9.02~19.01),合并阴性似然比为 0.27(95%CI:0.09~0.81),合并诊断优势比为 63.38(95%CI:29.42~136.53),AUC 为 0.97。合并特异度、合并诊断优势比、AUC 均较高,异质性明显降低。

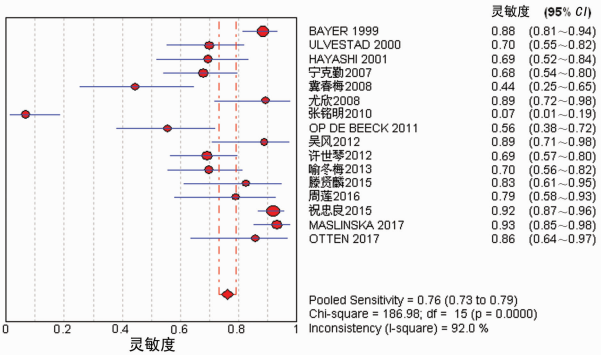


图 3 ANA 诊断 SS 合并灵敏度的 meta 分析

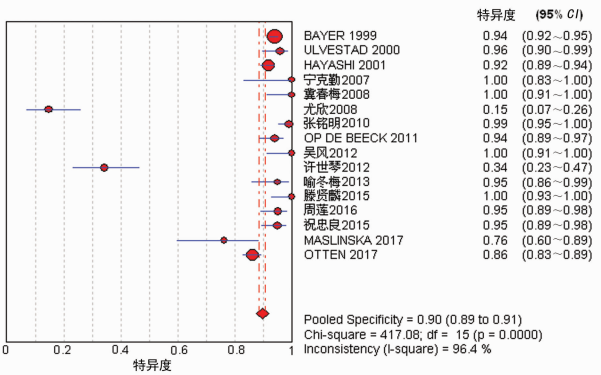


图 4 ANA 诊断 SS 合并特异度的 meta 分析

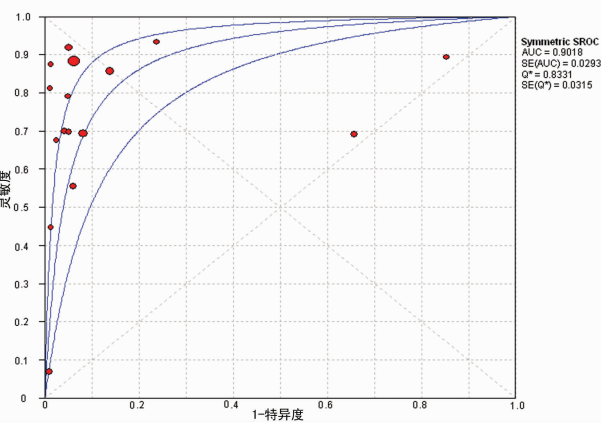


图 5 ANA 诊断 SS 的 SROC 曲线

2.3.3 灵敏度分析和发表偏倚 将大样本或者结果差异较大的研究剔除后再次进行 meta 分析,结果无变化,说明本研究稳定性好,结果可信。采用线性回归的方法检验是否存在发表偏倚,绘制 Deek's 漏斗图,结果纳入 16 项研究斜率系数的 P 值=0.381,无明显发表偏倚,见图 6。

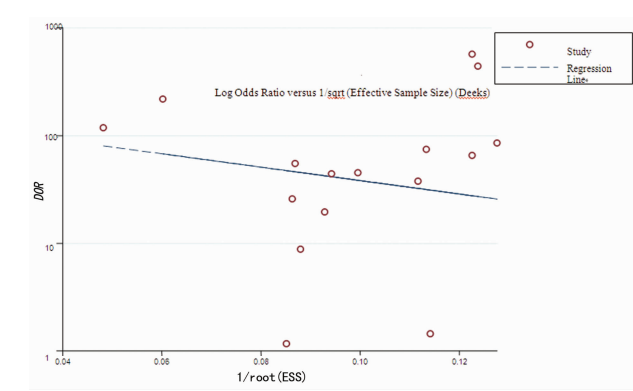


图 6 ANA 诊断 SS 发表偏倚漏斗图

3 讨 论

SS 是一种可以累及全身的自身免疫性疾病,因个体差异大,疾病诊断较困难。其诊断标准自 1986 年来经历了多次的发展和演变。2002 年由美国欧洲小组联合修订了之前的欧洲标准共同制定了“2002 美国欧洲共识标准”,具有较高的诊断价值而取得了广泛应用。2012 年,由美国风湿病学会推荐了新的 ACR 标准,其中血清学指标中新添加的 ANA≥1:320 并 RF 阳性仍具有较高的特异度。对于一些早期还未出现干燥性角结膜炎,唇腺活检尚未发现阳性但血液中出现特异性抗体的 SS 患者,该条目能够减少这类患者的漏诊。目前,SOLOMON 等^[29]提出 ANA 对系统性红斑狼疮(SLE)和系统性硬化症(SSc)诊断效果较好,对于 SS 诊断效果较一般。JEONG 等^[30]最新研究结果显示,采用间接免疫荧光法检测 ANA 对于这 3 种疾病总体诊断效果相同(SLE 灵敏度为 95.2%,SSc 灵敏度为 93.6%,SS 灵敏度为 88.4%)。GONZALEZ 等^[31]的研究显示,筛选酶免疫分析法(SEIA)检测 ANA 对 SLE 的诊断灵敏度为 61.8%,而间接免疫荧光法为 76.5%,该研究采用 1:160 作为临界值可能是造成间接免疫荧光法诊断灵敏度较低的主要原因。LEUCHTEN 等^[32]研究显示,采用间接免疫荧光法检测 ANA 对 SLE 进行诊断,以 1:40 为临界值灵敏度为 98.4%(95%CI:97.6%~99.0%);以 1:160 为临界值灵敏度为 95.8%(95%CI:94.1%~97.1%)。本文通过对纳入的 16 项研究进行 meta 分析,计算合并诊断效应量、拟合 SROC 曲线评价 ANA 对 SS 的诊断效能,通过分析研究间异质性来源,查找可能影响研究结果的因素,最后通过灵敏度分析和检测发表偏倚评估本研究的可信度。结果显示,16 项研究采用间接免疫荧光法对 SS 患者及对照中 ANA 进行检测,合并灵敏度为 0.76,合并特异度为 0.90,合并 DOR 为 36.39,AUC 为 0.90。表明 ANA 对 SS 诊断价值较高。本文纳入的 16 项研究间存在高度异质性($I^2=89.7\%$)。经

Spearman 相关系数检验,异质性与阈值效应无关,进一步进行 meta 回归,试图寻找异质性的可能来源。结果显示,地区、抗体滴度、时间范围均不是异质性的来源,说明试验设计的差异不会造成研究结果的明显变化。然后,将“对照类型”作为协变量进行 meta 回归分析,发现剔除对照类型中包含疾病患者的研究后合并灵敏度降低(0.74)、合并特异度(0.94)、合并 DOR(63.38)、AUC(0.97)均较高,且异质性明显降低($I^2=68.0\%$),表明对照类型的选择可能是导致异质性的原因之一。为了判断本研究的稳定性,以每次剔除 1 篇文献的方法进行灵敏度分析。结果显示,每次剔除 1 篇研究后,合并 DOR 均未发生明显变化,提示本文受单个研究的影响较小,分析结果稳定可靠。本文纳入的一些原始研究存在不足之处,大部分研究在病例选择过程中未能进行随机或连续纳入,这就不可避免地存在潜在偏倚;除 1 项研究外其他研究均未采用盲法对 ANA 进行检测;所有研究均为病例-对照研究,由于研究者事先明确诊断分组,ANA 检测试验基本是在知晓临床诊断的情况下开展的,因此会影响到试验结果的判读,很可能会夸大诊断的准确性。本研究还存在不足之处,尽管本研究广泛地收集关于 ANA 诊断 SS 的相关文献,但仅限于中、英文,尚未对中英文之外文献数据库进行检索,因此,不可避免地存在出版偏倚和其他类型偏倚。SS 诊断常有赖于临床表现口干、眼干主观性项目的评价及相关客观检查如唇腺活检及自身抗体测定,由于 SS 诊断相对困难,本研究纳入的文献除部分文献符合病理诊断标准外其余都是采用不同版本诊断标准诊断 SS,甚至部分文献未对诊断标准进行明确阐述。不同的诊断标准可能会对研究结果产生偏倚,因此更合理可靠的结果还需要更多高质量的研究来补充和完善。

4 结 论

本研究通过诊断性 meta 分析旨在评价血清 ANA 检测对 SS 的诊断价值,为 SS 的诊断提供循证医学的依据。结果表明,间接免疫荧光法检测 ANA 作为血清学指标诊断 SS 具有较高的特异度和灵敏度,对 SS 临床诊断价值较高,可以作为 SS 早期诊断的血清学筛选指标。

参考文献

[1] FOX R I. Sjögren's syndrome [J]. Lancet, 2005, 366 (9482):321-331.
[2] BALDINI C, TALARICO R, TZIOUFAS A G. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a critical review[J]. J Autoimmun, 2012, 39(1/2):9-14.
[3] CARUBBI F, CIPRIANI P, MARRELLI A, et al. Efficacy

- and safety of rituximab treatment in early primary Sjögren's syndrome; a prospective, multi-center, follow-up study[J]. *Arthritis Res Ther*, 2013, 15(5):R172.
- [4] DEVAUCHELLE-PENSEC V, PENNEC Y, MORVAN J A, et al. Improvement of Sjögren's syndrome after two infusions of rituximab (anti-CD20) [J]. *Arthritis Rheum*, 2007, 57(2):310-317.
 - [5] ROUTSIAS J G, TZIOUFAS A G. Sjögren's syndrome - Study of autoantigens and autoantibodies[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2007, 32(3):238-251.
 - [6] ELKON K B, GHARAVI A E, HUGHES G R, et al. Autoantibodies in the sicca syndrome(primary Sjögren's syndrome)[J]. *Ann Rheum Dis*, 1984, 43(2):243-245.
 - [7] TZIOUFAS A G, WASSMUTH R, DAFNI U G, et al. Clinical, immunological, and immunogenetic aspects of autoantibody production against Ro/SSA, La/SSB and their linear epitopes in primary Sjögren's syndrome (pSS); a European multicentre study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2002, 61(5):398-404.
 - [8] TZIOUFAS A G, TATOULI I P, MOUTSOPOULOS H M. Autoantibodies in sjögren's syndrome: clinical presentation and regulatory mechanisms[J]. *Presse Med*, 2012, 41(9 Pt 2):e451-e460.
 - [9] RAMOS-CASALS M, SOLANS R, ROSAS J, et al. Primary Sjögren syndrome in Spain - clinical and immunologic expression in 1010 patients[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2008, 87(4):210-219.
 - [10] DAVIDSON B K, KELLY C A, GRIFFITHS I D. Primary sjögren's syndrome in the North East of England: a long-term follow-up study [J]. *Rheumatol (Oxford)*, 1999, 38(3):245-253.
 - [11] FAUCHAIS A L, MARTEL C, GONDRAN G, et al. Immunological profile in primary Sjögren syndrome: clinical significance, prognosis and long-term evolution to other auto-immune disease[J]. *Autoimmun Rev*, 2010, 9(9):595-599.
 - [12] MARTEL C, GONDRAN G, LAUNAY D, et al. Active immunological profile is associated with systemic Sjögren's syndrome[J]. *J Clin Immunol*, 2011, 31(5):840-847.
 - [13] BAYER P M, BAUERFEIND S, BIENVENU J, et al. Multicenter evaluation study on a new HEp2 ANA screening enzyme immune assay[J]. *J Autoimmun*, 1999, 13(1):89-93.
 - [14] ULVESTAD E, KANESTROM A, MADLAND T M, et al. Evaluation of diagnostic tests for antinuclear antibodies in rheumatological practice[J]. *Scand J Immunol*, 2000, 52(3):309-315.
 - [15] HAYASHI N, KAWAMOTO T, MUKAI M, et al. Detection of antinuclear antibodies by use of an enzyme immunoassay with nuclear HEp-2 cell extract and recombinant antigens; comparison with immunofluorescence assay in 307 patients[J]. *Clin Chem*, 2001, 47(9):1649-1659.
 - [16] 宁克勤, 艾辉, 谢妮, 等. SLE 和 PSS 患者的自身免疫抗体检测及临床价值[J]. *深圳中西医结合杂志*, 2007, 17(4):255-257.
 - [17] 冀春梅, 王振明, 马居凤. 抗核抗体谱检测在自身免疫性疾病中的意义[J]. *实用医技杂志*, 2008, 15(5):583-584.
 - [18] 尤欣, 刘炜, 张烜, 等. 原发性胆汁性肝硬化和原发性干燥综合征患者血清中不同抗核抗体型的分析[J]. *中华医学杂志*, 2008, 88(3):168-170.
 - [19] 张铭明, 张锐. 原发性胆汁性肝硬化患者抗核抗体特殊荧光模型分析及诊断价值[J]. *临床检验杂志*, 2010, 28(2):122-123.
 - [20] OP DE BEECK K, VERMEERSCH P, VERSCHUEREN P, et al. Detection of antinuclear antibodies by indirect immunofluorescence and by solid phase assay[J]. *Autoimmun Rev*, 2011, 10(12):801-808.
 - [21] 吴风. ANA、抗 ENA 抗体法联合检测 214 例自身免疫性疾病的结果分析[J]. *中国实验诊断学*, 2012, 16(2):342-343.
 - [22] 许世琴. 原发性干燥综合征检测抗核抗体和干燥综合征 A 抗体及 B 抗体的临床意义分析[J]. *当代医学*, 2012, 18(7):78-79.
 - [23] 喻冬梅, 张华, 邱红. 抗 SS-A、抗 SS-B 和抗核抗体联合检测对诊断原发性干燥综合征的临床价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2013, 34(10):1328-1330.
 - [24] 滕贤麟, 翁巍, 戚建锋. 抗核抗体谱检测对自身免疫性疾病诊断的价值[J]. *中国卫生检验杂志*, 2015, 25(8):1209-1211.
 - [25] 周莲, 符明昌, 羊文芳. 抗核抗体和抗核抗体谱联合检测诊断自身免疫性疾病的临床价值[J]. *海南医学*, 2016, 27(18):2965-2968.
 - [26] 祝忠良, 庞珍珍, 刘津麟, 等. 联合检测 ANA、抗 SSA 和抗 SSB 对原发性干燥综合征诊断的临床意义[J]. *中国现代医生*, 2016, 54(13):125-128.
 - [27] MASLINSKA M, MANCZAK M, WOJCIECHOWSKA B, et al. The prevalence of ANA antibodies, antinuclear antibodies, and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in patients with primary Sjögren's syndrome compared to patients with dryness symptoms without primary Sjögren's syndrome confirmation[J]. *Reumatologia*, 2017, 55(3):113-119.
 - [28] OTTEN H G, BRUMMELHUIS W J, FRITSCH-STORK R, et al. Measurement of antinuclear antibodies and their fine specificities; time for a change in strategy[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2017, 35(3):462-470.
 - [29] SOLOMON D H, KAVANAUGH A J, SCHUR P H, et al. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests; antinuclear antibody testing[J]. *Arthritis Rheum*, 2002, 47(4):434-444.

时,其诊断 CI-AKI 的灵敏度为 0.822,特异度为 0.726,即 CysC 与 hs-CRP 用于诊断 CI-AKI 具有较高的特异度及灵敏度,与樊秀芳等^[16]研究结果相一致。

本研究为 PCI 术前高水平 CysC、hs-CRP、术中对比剂剂量>150 mL 及糖尿病史的患者进行早期识别及防范 CI-AKI 提供了一些理论依据。但本研究仍存在一定的局限性:(1)本研究为单中心、回顾性研究,收集数据量有限。(2)由于术前及术中水化治疗的常规应用,故不能确定患者基线 SCr 真实水平。(3)虽然本研究中 CI-AKI 定义普遍应用于以往相关研究,但应用于急诊 PCI 的人群仍值得探讨。

4 结 论

本研究结果显示,CI-AKI 的发生率相对偏高。对术前高水平 CysC、hs-CRP、对比剂剂量>150 mL 及合并糖尿病史的患者加可防范以降低 CI-AKI 发生率。术后 CysC 及 hs-CRP 水平对 CI-AKI 具有较好的诊断价值,故可以早发现、早诊断 CI-AKI。

参考文献

[1] MEINEL F G,DE CECCO C N,SCHOEPF U J,et al. Contrast-induced acute kidney injury: definition, epidemiology, and outcome [J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 859328.

[2] MALIK A. Prevention of contrast-induced acute kidney injury[J]. Br J Hosp Med, 2015, 76(12): 685-689.

[3] JORGENSEN A L. Contrast-induced nephropathy: pathophysiology and preventive strategies[J]. Crit Care Nurse, 2013, 33(1): 37-46.

[4] 曹丹,何云. 造影剂肾病发生的危险因素分析[J]. 中国实用医药, 2016, 11(35): 4-6.

[5] 王海霞,张春. 对比剂急性肾损伤早期预测生物学标志物研究进展[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2018, 10(8): 1001-1003.

[6] 彭莉,黄嘉南,赵崇亮,等. 胱抑素 C 在经皮冠状动脉介入

治疗术后造影剂肾病诊断中的价值[J]. 中华内科杂志, 2015, 54(3): 188-192.

[7] AL-BELADI F I. Cystatin C is an early marker of contrast-induced nephropathy in patients with sepsis in the intensive care unit[J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2015, 26(4): 718-724.

[8] 梁学金. 胱抑素 C 对肾损伤的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(23): 3365-3367.

[9] 梁登攀,周鹏,王秋林,等. 术前基础血清胱抑素 C 水平与对比剂诱导的急性肾损伤的相关性研究[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2016, 8(12): 1445-1448.

[10] LIU Y, TAN N, ZHOU Y L, et al. High-sensitivity C-reactive protein predicts contrast-induced nephropathy after primary percutaneous coronary intervention[J]. J Nephrol, 2012, 25(3): 332-340.

[11] 张翩,王玲,何奔,等. 生物标志物 NGAL、NAG、胱抑素 C 诊断对比剂急性肾损伤的价值[J]. 兰州大学学报(医学版), 2018, 44(1): 7-13.

[12] CLANTON T L. Hypoxia-induced reactive oxygen species formation in skeletal muscle [J]. J Appl Physiol, 2007, 102(6): 2379-2388.

[13] 施超,周玉杰,秦政,等. 急性冠状动脉综合征合并糖尿病患者急诊经皮冠状动脉介入术后对比剂急性肾损伤的危险因素分析[J]. 心肺血管病杂志, 2018, 37(5): 393-397.

[14] FAN L I, LEVEY A S, GUDNASON V, et al. Comparing GFR estimating equations using cystatin C and creatinine in elderly individuals[J]. J Am Soc Nephrol, 2015, 26(8): 1982-1989.

[15] 公锐,孙蕾,王效增,等. 碘克沙醇对行经皮冠状动脉介入治疗的中国慢性肾病患者主要不良心脑血管事件和对比剂诱发急性肾损伤的多中心前瞻性注册研究[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2018, 26(4): 191-197.

[16] 樊秀芳,靳团娥,王浩. 胱抑素 C 及超敏 C 反应蛋白对经皮冠状动脉介入术后造影剂肾病的预测价值[J]. 川北医学院学报, 2016, 31(4): 556-559.

(收稿日期:2018-12-24 修回日期:2019-03-04)

(上接第 2102 页)

[30] JEONG S, YANG D H, LEE W, et al. Diagnostic value of screening enzyme immunoassays compared to indirect immunofluorescence for anti-nuclear antibodies in patients with systemic rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis[J]. Semin Arthritis Rheum, 2018, 48(2): 334-342.

[31] GONZALEZ C, GARCIA B B, PEREZ M, et al. Laboratory screening of connective tissue diseases by a new automated ENA screening assay (EliA symphony) in clinically

defined patients[J]. Clin Chim Acta, 2005, 359(1/2): 109-114.

[32] LEUCHTEN N, HOYER A, BRINKS R, et al. Performance of antinuclear antibodies for classifying systemic lupus erythematosus: a systematic literature review and meta-regression of diagnostic data[J]. Arthritis Care Res, 2018, 70(3): 428-438.

(收稿日期:2019-01-04 修回日期:2019-03-14)