

QFT-GIT 对儿童肺结核临床诊断价值的 meta 分析*

田 斌, 文 岚, 刘燕萍, 黄非凡, 张 兵
(长沙市疾病预防控制中心, 长沙 410001)

摘要:目的 系统评价 QFT-GIT 对儿童肺结核临床诊断价值。方法 计算机检索中国生物医学数据库、中国知网 (CNKI) 全文数据库、维普数据库、万方全文数据库、EMBASE, PUBMED 和 Cochrane 并提取数据, 应用 Stata 软件进行 meta 分析。结果 分析纳入的 5 个研究。结果显示, QFT-GIT 作为儿童肺结核诊断试验, 灵敏度点估计值为 0.76, 95% CI=0.65~0.84, 特异度点估计值为 0.98, 95% CI=0.91~1.00。另外, 阳性似然比点估计值为 42.0, 95% CI=8.5~207.8, 阴性似然比点估计值为 0.25, 95% CI=0.17~0.37, 诊断优势比 OR=169, 95% CI=37~775。结论 QFT-GIT 具有排除诊断的能力, 但鉴于受试儿童免疫状态和感染风险的差异会造成其检测能力表现存在差异, 建议对该方法进行进一步评价。

关键词: meta 分析; QuantiFERON-TB Gold In-Tube; 结核分枝杆菌; 诊断试验

中图分类号: R521; R446 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414(2019)01-089-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2019.01.023

Clinical Usefulness of QuantiFERON-TB Gold In-Tube(QFT-GIT) Test for Tuberculosis Diagnosis in Children: A Systematic Review

TIAN Bin, WEN Lan, LIU Yan-ping, HUANG Fei-fan, ZHANG Bing
(Changsha Center for Disease Control and Prevention, Changsha 410001, China)

Abstract: Objective This study performed a meta-analysis to evaluate the efficacy of QuantiFERON-TB Gold In-Tube(QFT-GIT) test for detecting *Tuberculosis* in children. **Methods** The research was reported according to the preferred reporting items for systematic reviews and meta-analysis guidelines by Stata software. Chinese Biomedical Database (CBMDISC), Pubmed, EMBASE, Cochrane, CNKI, VIP database, WANFANG full-text database were searched up to August 6, 2018 and the useful data were extracted by three people. **Results** Five studies including one RCT and four non-RCTs were included in this study. The present meta-analysis of QuantiFERON-TB Gold In-Tube test for detecting *Tuberculosis* in children indicated that the sensitivity was equal to 0.76, 95% CI=0.65~0.84, the specificity was equal to 0.98, 95% CI=0.91~1.00, the positive likelihood ratio was equal to 42.0, 95% CI=8.5~207.8, the negative likelihood ratio was equal to 0.25, 95% CI=0.17~0.37 and the Diagnostic Odds Ratio was equal to 169, 95% CI=37~775. **Conclusion** Recommend that QFT-GIT should be evaluated further, cos the difference of utility performance for immune status and infection risk between the children who was undergo the detecting, although it has the ability to rule out suspicious patients.

Keywords: meta-analysis; quantiFERON-TB gold in-tube; *Mycobacterium tuberculosis*; diagnosis test

γ 干扰素体外释放试验检测试剂中的 QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT) 试剂于 2013 年获国家食品药品监督管理总局 (China food and drug administration, CFDA) 认证, 开始在国内用于结核病患者或感染者的辅助诊断与筛查, 属 γ 干扰素体外释放试验的第 3 代产品, 在体外培养程序中 ESAT-6, CFP10 和 TB7.7 为刺激性抗原, 可有效提高检测的敏感度和特异度^[1]。QFT-GIT 最初没有用于儿童肺结核的诊断, 但已有不少文献报道用于此人群的检测, 尤其是高收入且结核病流行较低的国家更是将该检测技术用于儿童肺结核的诊断^[2~5], 但对该检测技术用于儿童肺结核的诊断

价值结论不一。为此, 本研究搜索了 2008~2018 年公开发表的相关文献进行 meta 分析, 以评估 QFT-GIT 用于儿童肺结核患者诊断的临床应用价值。

1 材料与方法

1.1 资料来源 检索中国生物医学数据库, CNKI 全文数据库, 维普数据库, 万方全文数据库, EMBASE, PUBMED, Cochrane 等, 末次检索日期为 2018 年 08 月 06 日。

1.2 研究方法 中文数据库以主题词, 关键词和篇名相结合的方式检索。英文数据库采用结构化检索, 检索式如下: (QuantiFERON-TB Gold

* 作者简介: 田 斌 (1982-), 男, 硕士研究生, 副主任检验技师, 主要从事病原微生物检验, E-mail: t. b2002@163.com。

in tube [Title]) AND tuberculosis [Title/Abstract]) AND diagnosis [Title/Abstract]) AND children [Title/Abstract]; ‘tuberculosis’/exp AND ‘quantiferon tb gold in tube test’/exp AND ‘diagnosis’/exp AND ‘sensitivity and specificity’/exp。所检索出文献经 Note Express 文献管理软件查重,然后依据文题和摘要进行初筛,再由3人对初筛后的文献进行详细阅读并各自确定纳入的文献。3人中至少2人确定纳入的文献方可进行 meta 分析。

1.3 纳入和排除标准 纳入标准:①2008年至今公开发表的文献;②有明确的研究人群年龄范围,有明确的研究地点;③文献提供患者影像学检查结果和(或)病原学检查结果,并进行了明确诊断;④文献提供的数据可直接或间接获得真阳性、真阴性、假阳性、假阴性人数;⑤明确 QFT-GIT 操作程序完全按照试剂盒说明书进行。排除标准:①不符

合纳入标准所列标准的文献;②明确受试对象为 HIV 或免疫功能不全等特殊人群的患儿;③综述性文献或重复报告的文献;④研究对象含有年龄大于18岁受试患者的研究;⑤非肺结核的相关研究。

1.4 统计学分析 3人分别提取所需数据并经讨论后将数据录入 Stata 15.1 软件,应用“midas”命令拟合双变量模型估算系数和变量协变量矩阵进行 meta 分析。计算合并灵敏度,合并似然比和诊断比值比,绘制综合受试者工作特征曲线并计算线下面积。逐一排除纳入文献并对剩余研究进行 meta 分析,变化不大则说明敏感度低,稳定性好。

2 结果

2.1 检索结果 初检获得文献129篇,经查重,阅读题目和摘要后保留26篇文献进行全文阅读,最终6篇文献符合纳入和排除标准。其一般情况见表1。

表1 符合 QFT-GIT 诊断儿童肺结核临床应用价值 meta 分析纳入和排除标准文献基本情况

文献	作者	发表年份	年龄范围(岁)	国家和地区	区域发病情况	研究类型	筛查对象	n(男/女)
1	Lodha R ^[6]	2013	0.5~15	New Delhi	high-burden	randomized controlled trial	suspected TB	162/200
2	Bao L ^[7]	2015	0~16	Shanghai China	high-burden	retrospectively	suspected TB	39/21
3	El Azbaoui S ^[2]	2016	0~17	Moroccan	high-burden	prospectively	suspected TB	57/52
4	Wong KS ^[5]	2015	0.16~18	Taiwan, China	intermediate	prospectively	suspected TB	unknown
5	Grare M ^[9]	2010	0~18	France	* low	retrospectively	suspected TB	unknown
6	Petrucci R ^[4]	2017	0~14	Italy	* low	prospectively	contact tracing of active TB, suspected TB, TB screening	288/229

Note: * low TB incidence country with high immigration rates from middle and high TB prevalence countries.

2.2 meta 分析结果

2.2.1 异质性检验结果:将提取的统计量录入 Stata 15.1 软件,详细统计量见表2。经逐一排除并对剩余研究进行分析发现去除文献[4]后似然比 Q 检验 I^2 显著减小,最终排除该文献。排除上述

文献后分析结果显示似然比 Q 检验 $\chi^2 = 11.383$, $df = 2$, $P = 0.002$;组内敏感度相关系数 $ICC = 0.04$, $95\%CI = 0.00 \sim 0.13$,组内特异度相关系数 $ICC = 0.37$, $95\%CI = 0.00 \sim 0.90$ 。

表2 纳入研究文献提取的数据

文献	作者	真阳性数	假阳性数	真阴性数	假阴性数	合计
1	Lodha R ^[6]	102	0	65	195	362
2	Bao L ^[7]	26	2	5	27	60
3	El Azbaoui S ^[2]	60	0	21	28	109
4	Wong KS ^[5]	11	3	4	33	51
5	Grare M ^[9]	8	1	0	34	43

注:数据提取过程中将 QFT-GIT 为中介的结果判定为阳性。

2.2.2 Galbraith 星状图:以真阳性率为效应指标,经 logit 转换后定义为 TPR,然后以 TPR 的倒数为 X 轴绘制 Galbraith 星状图,见图1。如图所

示,纳入分析的5个研究均落在 $95\%CI$ 控制线的内侧,可认为没有离群值出现。

2.2.3 双变量箱式图:使用 midas 命令绘制 biva-

riate boxplot,如图2。可见有4个纳入 meta 分析的研究落在中间区域,1个研究落在外面,提示研

究间存在一定的异质性。

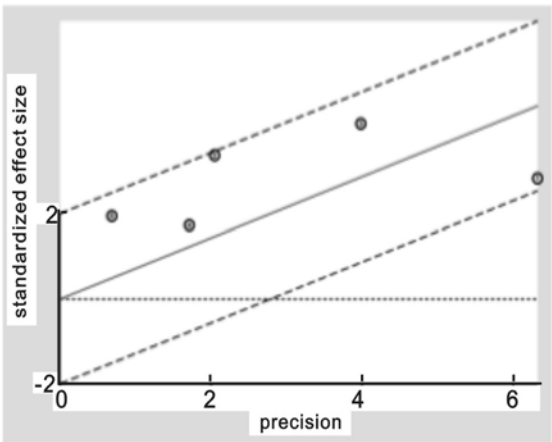


图1 Galbraith 星状图

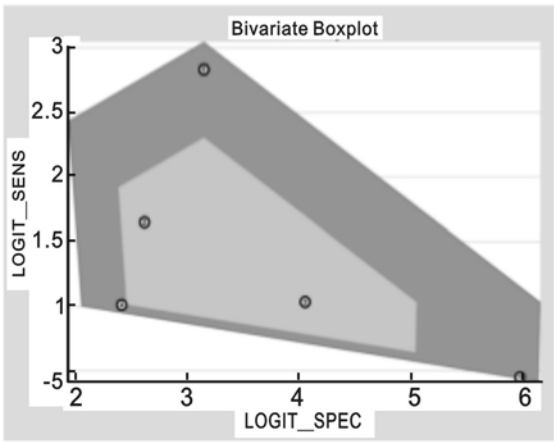


图2 双变量箱式图

2.2.4 灵敏度和特异度的森林图:绘制灵敏度和特异度的森林图,见图3。可见,QFT-GIT 作为儿童肺结核的诊断试验,其灵敏度和特异度在不同文献间均存在异质性。灵敏度点估计值为 0.76, 95%CI=0.65~0.84; 特异度点估计值为 0.98,

95%CI=0.91~1.00;另外根据汇总分析结果,还计算出了阳性似然比的点估计值为 42.0, 95%CI=8.5~207.8; 阴性似然比的点估计值为 0.25, 95%CI=0.17~0.37; 诊断优势比 OR=169, 95%CI=37~775。

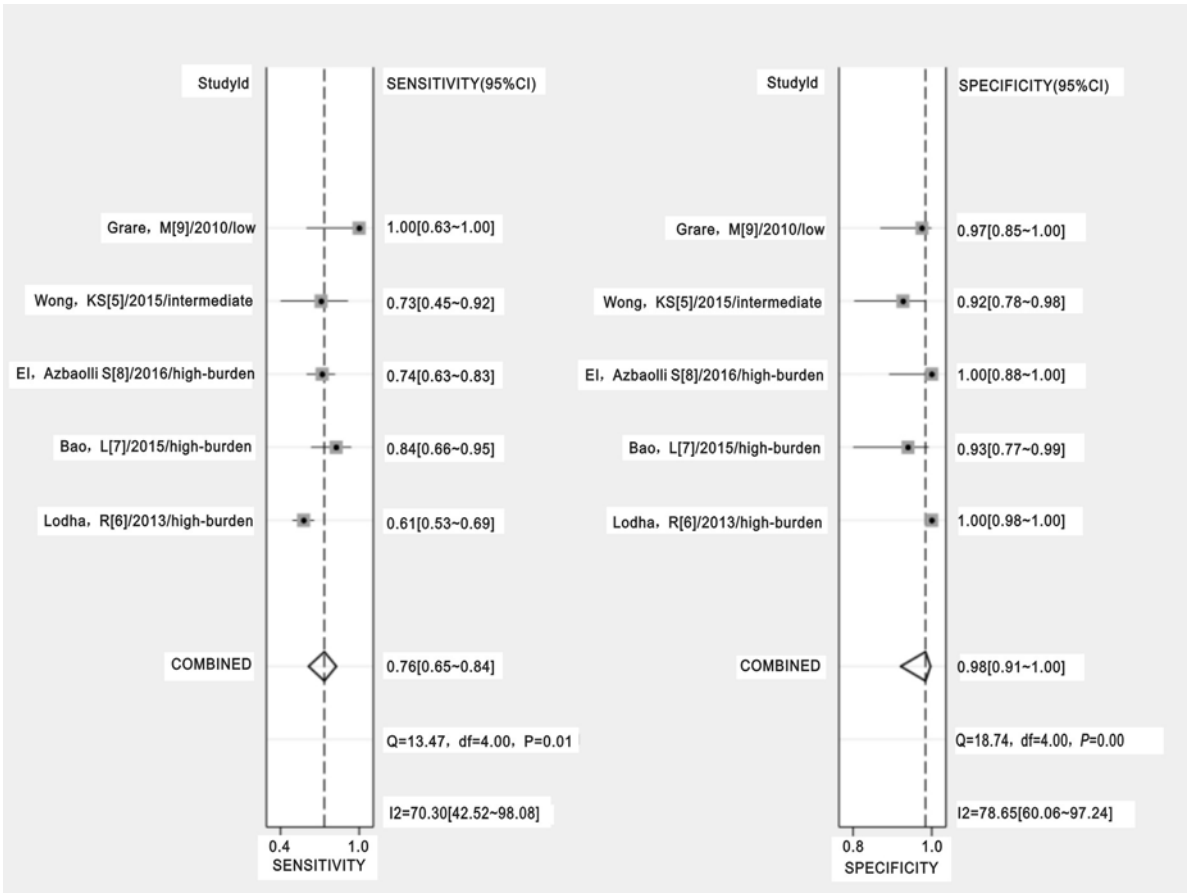


图3 灵敏度和特异度的森林图

2.2.5 SROC 曲线的绘制及 AUC 的计算 运用 midas 命令绘制 SROC 曲线,见图 4。AUC 点估计值为 0.90,95% CI=0.87~0.92。

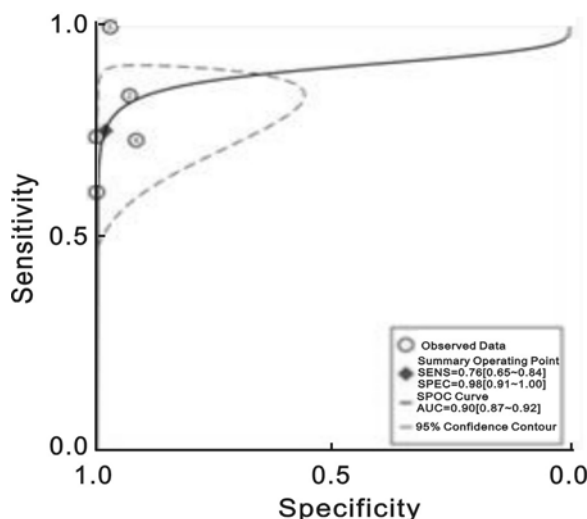


图4 SROC 曲线

3 讨论 儿童活动性肺结核的诊断通常依赖于患者的临床症状、影像学检查结果和病原学检查结果^[10]。在部分国家或地区,QFT-GIT 已获得批准用于结核感染筛查领域,但其筛查应用规则和用于肺结核患者的诊断价值尚未明确,甚至存在争议。自 2008 年以来,QFT-GIT 试验用于儿童肺结核的诊断已有研究和报道,据报道其灵敏度低者 31%^[4],高者 100%^[5],其余文献报道的灵敏度介于 66%~93%之间^[2,4,6,7,10],其特异度在 63.3%~100%之间^[2,4~6,11]。通过此次拟合双变量模型估算系数和变量协变量矩阵 meta 分析,QFT-GIT 作为儿童肺结核诊断试验,灵敏度点估计值为 0.76,95%CI=0.65~0.84;特异度点估计值为 0.98,95%CI=0.91~1.00。另外,阳性似然比点估计值为 42.0,95%CI=8.5~207.8;阴性似然比点估计值为 0.25,95%CI=0.17~0.37;诊断优势比 OR=169,95%CI=37~775。

基于 QFT-GIT 试验用于儿童肺结核病诊断 meta 分析结果,表现出不同研究者在不同国家或地区所进行研究的敏感度和特异度存在差异。Lodha 等^[6]对 QFT-GIT 筛查儿童结核感染的影响因素进行了研究,提出使用 QFT-GIT 时应考虑患儿免疫状态,体重和年龄因素以及病原学检测结果等,并提出 QFT-GIT 筛查不能取代上述检验检测方法。Mukherjee 等^[11]研究结果显示患儿的血清微量元素水平和患儿营养状况都会影响 QFT-GIT 的筛查能力,并提出血清锌含量水平对测试结果影响较大。El Azbaoui 等^[2]也认为虽然

QFT-GIT 具有较高的敏感度和特异度,但应当结合临床症状、结核菌素(TST)结果、影像学 and 实验室检查结果进行综合分析。而 Rose 等^[12]曾评价 QFT-GIT 使用 0.9 ml 全血筛查儿科确诊或高度怀疑结核病的患儿,结果显示灵敏度为 23%,远远低于成人的 83%,并提出 QFT-GIT 作为筛查试验用于儿童尤其是免疫功能不健全或免疫功能较弱的儿童,其使用价值有限的结论。尽管使用成本很高,Bao^[7,4,5,11]仍倾向于扩大应用该技术,原因在于其较高的敏感度和特异度是现有其他筛查技术无法比拟的。与 Rose 等^[12]的研究结果相反,Bao 等^[11]研究结果显示 QFT-GIT 用于儿童筛查比成人具有更高的敏感度和特异度,Petrucci 等^[4]甚至提出免疫系统不全的婴儿都可以使用该筛查方法。Metin 等^[13]研究结果显示 QFT-GIT 试验在施行 BCG 计划免疫国家或地区,对低感染风险儿童筛查较 TST 有优势,可有效降低假阳性率进而减少抗结核药物的使用,降低抗结核药物使用造成的副作用。

本研究对 2008~2018 年间公开发表的 QFT-GIT 用于儿童肺结核诊断的相关文献行拟合双变量模型后的 meta 分析,显示合并后灵敏度和特异度分别为 70.30%,95%CI=47.52~98.08 和 78.65%,95%CI=60.06~97.24。AUC 点估计值为 0.90,95%CI=0.87~0.92。认为 QFT-GIT 具有一定的诊断能力,较现在普遍使用的 TST 试验具有更高的敏感度和特异度。但是鉴于国内儿童的卡介苗(BCG)接种情况,感染风险情况和儿童的营养状况都有别于进行过类似研究的国家或地区,应当进行科学的评价以确定其使用价值。

因此,综合 meta 分析结果与相关研究结果及结论,QFT-GIT 具有一定的诊断能力,但受试儿童免疫状态的差异和感染风险的差异,提议对该筛查方法进行进一步的评价。

参考文献:

- [1] PERRY S,SANCHEZ L,YANG S F,et al. Reproducibility of QuantiFERON-TB Gold In-Tube assay[J]. Clinical and Vaccine Immunology, 2008, 15(3): 425-432.
- [2] EL AZBAOUI S,SABRI A,OURAINI S,et al. Utility of the QuantiFERON-TB Gold In-Tube assay for the diagnosis of tuberculosis in moroccan children[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2016, 20(12): 1639-1646.
- [3] PARK S Y,JEON K,UM S W,et al. Clinical utility of the QuantiFERON-TB Gold In-Tube test for the diagnosis of active pulmonary tuberculosis[J]. Scand J Infect Dis, 2009, 41(11/12): 818-822. (下转 96 页)

- mortality[J]. the Journal of the American Medical Association, 2011, 305(15): 1545-1552.
- [6] 王小丽, 刘瑞东. 尿 TGF- β 1 检测在诊断慢性肾炎中的临床应用[J]. 现代检验医学杂志, 2015, 30(1): 88-90.
- WANG Xiaoli, LIU Ruidong. Clinical application of urinary transforming growth factor-beta (TGF- β 1) measurement in diagnosing chronic nephritis[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2015, 30(1): 88-90.
- [7] POSADA-AYALA M, ZUBIRI I, MARTIN-LORENZO M, et al. Identification of a urine metabolomic signature in patients with advanced-stage chronic kidney disease[J]. Kidney International, 2014, 85(1): 103-111.
- [8] PHISITKUL S, KHANNA A, SIMONI J, et al. Amelioration of metabolic acidosis in patients with low GFR reduced kidney endothelin production and kidney injury, and better preserved GFR[J]. Kidney International, 2010, 77(7): 617-623.
- [9] GAO X, CHEN W, LI R, et al. Systematic variations associated with renal disease uncovered by parallel metabolomics of urine and serum[J]. BMC Systems Biology, 2012, 6(1): S14.
- [10] QI S, OUYANG X, WANG L, et al. A pilot metabolic profiling study in serum of patients with chronic kidney disease based on ^1H -NMR-Spectroscopy[J]. Clinical and Translational Science, 2012, 5(5): 379-385.
- [11] 王一多, 金英玉, 关秀茹. 肾脏水通道蛋白-1 (AQP-1) 的研究进展[J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(3): 162-164.
- WANG Yiduo, JIN Yingyu, GUAN Xiuru. Progress in the research of aquaporin-1 (AQP-1) of the kidney[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2016, 31(3): 162-164.
- [12] 王尉, 高志琪. 慢性肾病贫血患者血清 NGAL 水平与缺铁状态的临床相关研究[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(3): 119-122.
- WANG Wei, GAO Zhiqi. Clinical study on NGAL and iron status in patients with chronic renal anemia[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017, 32(3): 119-122.

收稿日期: 2017-12-08

修回日期: 2018-07-30

(上接 92 页)

- [4] PETRUCCI R, LOMBARDI G, CORSINI, et al. QuantiFERON-TB Gold In-Tube improves tuberculosis diagnosis in children[J]. Pediatr Infect Dis J, 2017, 36(1): 44-49.
- [5] WONG K S, HUANG Y C, HU H C, et al. Diagnostic utility of QuantiFERON-TB Gold In-Tube test in pediatric tuberculosis disease in Taiwanese children[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2017, 50(3): 349-354.
- [6] LODHA R, MUKHERJEE A, SAINI D, et al. Role of the QuantiFERON(R)-TB Gold In-Tube test in the diagnosis of intrathoracic childhood tuberculosis[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2013, 17(11): 1383-1388.
- [7] BAO L, LI T, DIAO N, et al. Fluctuating behavior and influential factors in the performance of the QuantiFERON-TB Gold In-Tube assay in the diagnosis of tuberculosis[J]. PLoS One, 2015, 10(8): e103763.
- [8] GAO Y, OU Q F, HUANG L F, et al. Improved diagnostic power by combined interferon-gamma release assay and nested-PCR in tuberculous pleurisy in high tuberculosis prevalence area[J]. FEMS Immunology and Medical Microbiology, 2012, 66(3): 393-398.
- [9] GRARE M, DERELLE J, DAILLOUX M, et al. Difficulties of TB diagnosis in children: QuantiFERON TB Gold In-Tube as useful tool[J]. Arch Pediatr, 2010, 17(1): 77-85.
- [10] LOSI M, BOCCHINO M, MATARESE A, et al. Role of the QuantiFERON-TB test in ruling out pleural tuberculosis: a multi-centre study[J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2011, 24(1): 159-165.
- [11] MUKHERJEE A, SAINI S, KABRA S K, et al. Effect of micronutrient deficiency on QuantiFERON-TB Gold In-Tube test and tuberculin skin test in diagnosis of childhood intrathoracic tuberculosis[J]. Eur J Clin Nutr, 2014, 68(1): 38-42.
- [12] ROSE M V, KIMARO G, KROIDL I, et al. Evaluation of QuantiFERON microtube, using 0.9 ml blood, for diagnosing tuberculosis infection[J]. The European Respiratory Journal, 2013, 41(4): 909-916.
- [13] METIN T O, TANIR G, OZ F N, et al. Comparison of QuantiFERON-TB Gold In-Tube test with tuberculin skin test in children who had no contact with active tuberculosis case[J]. Tuberk Toraks, 2014, 62(2): 116-121.

收稿日期: 2018-09-04

修回日期: 2018-09-19