

2016 年度重庆市出版专项资金资助项目

• 循证医学 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.36.031

## 化学发光法检测人免疫缺陷病毒抗体价值的 Meta 分析

朱有森,曾艳华,张朝霞<sup>△</sup>

(新疆医科大学第一附属医院医学检验中心,乌鲁木齐 830054)

**[摘要]** **目的** 系统评价化学发光法检测人免疫缺陷病毒(HIV)抗体作为 HIV 初筛方法的价值。**方法** 通过计算机检索和手工检索方法,收集万方、维普、中国知网(CNKI)、CBM、Pubmed、Web of Science 等数据库发表的采用化学发光法检测 HIV 抗体的中文和英文研究,检索时限截止至 2016 年 11 月。由 2 位研究者按照纳入与排除标准独立筛选文献、提取资料 and 评价纳入研究的方法学质量后,应用 Meta-disc1.4 和 Stata12.0 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 8 篇文献,共计 26 168 例受试者。Meta 分析结果显示:化学发光法检测 HIV 抗体的合并敏感度为 100%(95%CI:1.00~1.00),合并特异度为 100%(95%CI:0.99~1.00),合并阳性似然比为 237.79(95%CI:80.50~702.42),合并阴性似然比为 0.00(95%CI:0.00~0.02),诊断比值比(DOR)为 48 911.05(95%CI:8 257.50~289 711.20),曲线下面积 AUC 为 0.999 4(SE=0.000 2)。**结论** 化学发光法可作为 HIV 初筛方法在临床推广应用。

**[关键词]** 化学发光测定法;人免疫缺陷病毒;Meta 分析;诊断性试验

**[中图分类号]** R446.6

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2017)36-5134-03

## Value of chemiluminescence assay for detecting human immunodeficiency virus antibodies: a Meta-analysis

Zhu Yousen, Zeng Yanhua, Zhang Zhaoxia<sup>△</sup>

(Department of Clinical Laboratory, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830054, China)

**[Abstract]** **Objective** To systematically evaluate the value of chemiluminescence assay for detecting human immunodeficiency virus(HIV) antibodies as a HIV preliminary screening method. **Methods** The Chinese and English studies on chemiluminescence assay for detecting HIV antibodies published by the databases of WanFang, VIP, CNKI, CBM, Pubmed and Web of Science were collected by computer retrieval and manual retrieval. The retrieval time limit was from the database establish to November 2016. Two reviewers independently screened the literature, extracted the data and assessed the methodological quality of included studies. Then the meta-analysis was performed by using Meta-disc1.4 and Stata12.0 software. **Results** A total of 8 studies involving 26 168 patients were included. The meta-analysis results showed that the pooled sensitivity of chemiluminescence assay for detecting HIV antibodies was 100%(95%CI:1.00—1.00), the pooled specificity was 100%(95%CI:0.99—1.00), the pooled positive likelihood ratio was 237.79(95%CI:80.50—702.42), the pooled negative likelihood ratio was 0.00(95%CI:0.00—0.02), the diagnostic odds ratio(OR) was 48 911.05(95%CI:8 257.50—289 711.20), and the area under the curve(AUC) was 0.999 4(SE=0.000 2). **Conclusion** Chemiluminescence assay can serve as a HIV preliminary screening method for promotion and application in clinic.

**[Key words]** chemiluminescent measurements; HIV; Meta analysis; diagnostic test

艾滋病又称获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS),是由人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)引起的病死率极高的恶性传染病,我国于 1985 年首次报告艾滋病病例以来, HIV 感染人数呈逐年上升趋势<sup>[1-2]</sup>。目前, AIDS 是全球 15~59 岁人群的主要致死原因,已成为全球严重的公共卫生问题<sup>[3]</sup>。目前我国多采用 ELISA 检测 HIV 抗体,但因其易受检测环境、试剂等多种因素的影响,存在诸多的局限性<sup>[4]</sup>。近年来,具有高灵敏度、自动化的化学发光法在 HIV 抗体检测中的应用越来越广泛,为系统评价其价值,本研究收集相关中英文文献进行 Meta 分析,以期临床提供可靠的依据。

## 1 资料与方法

**1.1 检索策略** 通过计算机检索和手工检索方法,收集万方、维普、中国知网(CNKI)、中国生物医学文献数据库、Pubmed、Web of Science 等数据库发表的采用化学发光法检测 HIV 抗体的中文和英文研究,检索时限截至 2016 年 11 月。同时筛选纳入研究的参考文献,以补充相关文献。中文检索词包括:化学发光法、人免疫缺陷病毒抗体、HIV 抗体;英文检索词包括:chemiluminescence immunoassay、human immunodeficiency vi-

rus antibody、HIV antibody、anti-HIV、Western blot、WB、sensitive、specificity 等。采用主题词与自由词相结合的方式进行搜索,所有检索策略通过多次预检索后确定。

**1.2 纳入和排除标准** 纳入标准:(1)国内外已发表的化学发光法检测 HIV 抗体的诊断性试验;(2)包括 HIV 感染者及 HIV 非感染者(健康体检者、献血者等);(3)待评价方法为化学发光法,诊断金标准为蛋白免疫印迹试验(Western blot)和核酸扩增检测(nucleic acid amplification test, NAAT);(4)结局指标:化学发光法检测 HIV 抗体的灵敏度、特异度、诊断比值比(diagnostic odds ratio, DOR)和受试者工作特征曲线下面积(area under the curve, AUC)。排除标准:(1)未用化学发光法检测的文献;(2)无金标准或未与金标准比较的文献;(3)数据不全或无法获取四格表数据的文献;(4)综述、文摘或个案报道等文献;(5)非中英文文献;(6)重复发表的文献。

**1.3 文献筛选、资料提取与质量评价** 由 2 位研究者根据纳入与排除标准独立筛选文献、提取资料 and 评价纳入研究的方法学质量,如遇分歧则讨论解决或交由第三方帮助决定。资料提取内容主要包括:(1)研究的基本特征,包括第一作者、发表时间、国家;(2)纳入研究的检测方法,金标准方法;(3)纳入研究的

数据信息,包括研究例数、真阳性值、假阳性值、真阴性值、假阴性值。采用诊断准确性研究的质量评价工具(quality assessment of diagnostic accuracy studies,QUADAS)-2<sup>[5]</sup>对纳入研究的方法学质量及偏倚风险进行评价,包括病例的选择、待评价试验、金标准、病例流程和进展情况 4 部分,所有组成部分在偏倚风险方面都被评估,前 3 部分也在临床适用性方面被评估。

1.4 统计学处理 采用 Meta-disc1.4 软件进行 Meta 分析。通过计算敏感度对数与特异度对数的 Spearman 相关系数来检验阈值效应,采用  $I^2$  对纳入研究进行异质性分析,同时使用  $I^2$  评估异质性的 大小,以  $P\leq 0.1$  为差异有统计学意义。若各研究之间不存在统计学异质性( $P>0.1,I^2\leq 50\%$ ),则采用固定效应模型进行 Meta 分析,反之则采用随机效应模型进行 Meta 分析。若存在非阈值效应引起的异质性,则采用敏感性分析评估研究结果的稳定性<sup>[6]</sup>,采用 Stata12.0 软件绘制 Deeks 漏斗图评估纳入研究的发表偏倚,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 文献检索结果 通过计算机和手工方法初步检索共获得相关文献 256 篇,排除重复发表的文献 53 篇,余 203 篇文献根据纳入与排除标准,通过阅读题目和摘要进行初筛,剩余 64 篇文献,仔细阅读全文复筛,排除不同方法、数据不全、综述等文

献后最终纳入符合条件的 8 个研究<sup>[7-14]</sup>,共计 26 168 例受试者,包括 HIV 感染者 5 485 例,HIV 非感染者 20 683 例。文献筛选流程及结果见图 1。

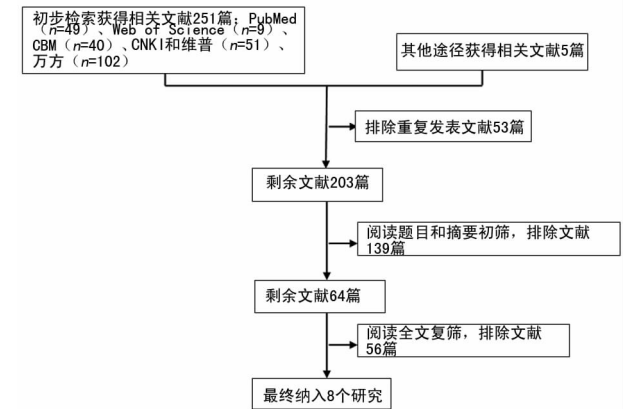


图 1 文献筛选流程及结果

2.2 纳入研究的基本特征与偏倚风险评估 纳入研究的基本特征见表 1。偏倚风险评估结果见图 2。

表 1 纳入研究的基本特征

文献	年份	国家	样本量(n)	金标准	真阳性(n)	假阳性(n)	假阴性(n)	真阴性(n)
Alonso 等 <sup>[7]</sup>	2014	西班牙	571	WB,NAAT	178	6	3	384
Chavez 等 <sup>[8]</sup>	2011	美国	10 937	WB,NAAT	3 384	38	2	7 513
程木好等 <sup>[9]</sup>	2016	中国	3 542	WB	59	2	1	3 480
Cui 等 <sup>[10]</sup>	2015	中国	3 049	WB,NAAT	49	2	0	2 998
郭静霞等 <sup>[11]</sup>	2012	中国	3 000	WB	29	2	0	2 969
石向东等 <sup>[12]</sup>	2010	中国	807	WB	239	18	0	550
Sun 等 <sup>[13]</sup>	2007	中国	1 250	WB,NAAT	527	29	4	690
孙显光等 <sup>[14]</sup>	2009	中国	3 012	WB	1 010	1	0	2 001
合计	—	—	26 168	—	5 475	98	10	20 585

TP:真阳性;FP:假阳性;FN:假阴性;TN:真阴性;WB;Western blot—;此项无数据

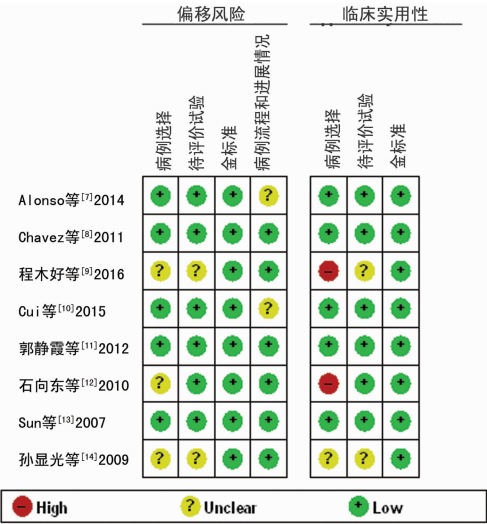


图 2 纳入研究的偏倚风险评估

偏倚风险判断:(1)病例选择:选择的病例是否会产生偏倚;(2)待评价试验:待评价试验的实施或解释是否会产生偏倚;(3)金标准:金标准的实施及解释是否会产生偏倚;(4)病例流程和进展情况:病例的流程是否会产生偏倚;临床适用性评价:(1)病例选择:纳入相关的患者和背景与评价问题匹配情况;(2)待评价试验:待评价试验的实施和解释与评价问题的匹配情况评价;(3)金标准:金标准的适用性评价

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 异质性检验 通过计算敏感度对数与 1-特异度对数的 spearman 相关系数为 0.204( $P=0.629$ ),表明纳入研究不存在阈值效应。以诊断比值比(DOR)探讨非阈值效应引起的异质性,Cochran-Q=46.00( $P=0.000\ 0$ ), $I^2=84.8\%$ ,表明纳入研究存在非阈值效应引起的异质性。进一步采用随机效应模型进行 Meta 分析。

2.3.2 Meta 分析 随机效应模型 Meta 分析结果显示,化学发光法检测 HIV 抗体的敏感度为 98%~100%,合并敏感度为 100%(95%CI:1.00~1.00), $P=0.000\ 9$ ;特异度为 96%~100%,合并特异度为 100%(95%CI:0.99~1.00), $P=0.000\ 0$ ;合并阳性似然比为 237.79(95%CI:80.50~702.42);合并阴性似然比为 0.00(95%CI:0.00~0.02);DOR 为 48 911.05 (95%CI:8 257.50~289 711.20)。绘制 ROC,AUC 为 0.999 4 ( $SE=0.000\ 2$ ), $Q^*=0.995\ 4( SE=0.002\ 0)$ ,见图 3。

2.3.3 亚组分析 为进一步探讨非阈值效应引起的异质性来源,本研究对样本量和金标准数量的不同进行亚组分析,结果提示按照样本量的不同进行分组产生的异质性较低,详见表 2。

2.3.4 敏感性分析 分别单个排除纳入质量较差的文献,重新计算合并的敏感度、特异度、DOR 等数据,与排除前结果相比,结果均未发生明显改变,提示纳入文献的稳定性较好。

2.3.5 发表偏倚 采用 STATA12.0 软件绘制 Deeks 漏斗图评估纳入研究的发表偏倚,结果显示, $t=-1.32,P=0.234$ ,差

表 2 纳入研究的亚组分析结果

文献特征	敏感度(95%CI)	特异度(95%CI)	I <sup>2</sup> (%)	P(α=0.10)
样本量小于或等于 3 000	99%(0.99~1.00)	99%(0.98~0.99)	29.5	0.2349
样本量大于 3 000	100%(1.00~1.00)	100%(1.00~1.00)	5.0	0.3682
金标准(WB)	100%(1.00~1.00)	100%(1.00~1.00)	52.1	0.0996
金标准(WB,NAAT)	100%(1.00~1.00)	99%(0.99~0.99)	91.2	0.0000

异无统计学意义,提示存在发表偏倚的可能性较小。见图 4。

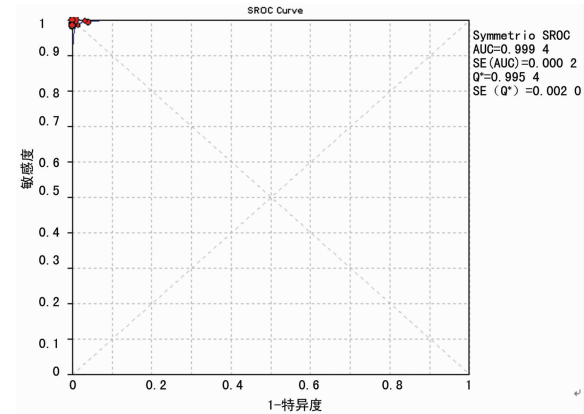


图 3 纳入研究的 ROC 曲线

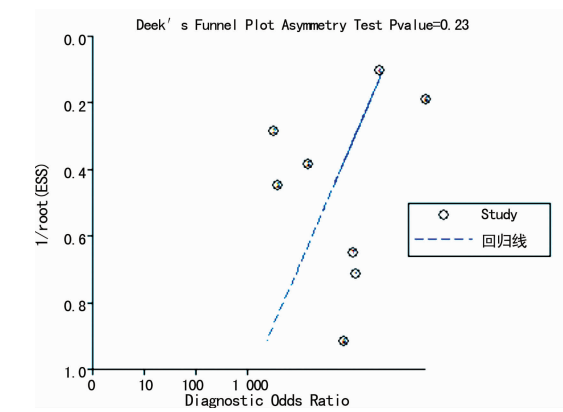


图 4 Deeks 漏斗图

3 讨 论

目前 HIV 感染一般仍以血清或血浆中检测到 HIV 特异性抗体为诊断依据<sup>[15]</sup>。而化学发光法与 ELISA 相比,对于抗体效价较低的弱阳性血清样本具有明显优势,有利于早期发现 HIV 感染<sup>[16]</sup>。本研究按照纳入与排除标准对相关文献进行系统性分析与评价,为其临床应用提供循证医学依据。

本研究共纳入 8 个相关研究,根据 QUADAS-2 工具进行质量评价,结果表明:在偏倚风险方面,有 3 个研究<sup>[8,11,13]</sup>存在偏倚风险的可能性较低,其余 5 个研究<sup>[7,9-10,12,14]</sup>均存在部分未知偏倚风险;在临床适用性方面,有 3 个研究<sup>[9,12,14]</sup>存在未知或较高风险。总体来说,本研究纳入的文献质量中等,今后需要更多地开展一些设计严谨、大样本量的相关研究,以获得可信度高的循证医学证据。

由于纳入研究之间存在非阈值效应引起的异质性,采用随机效应模型进行数据分析,结果显示,化学发光法检测 HIV 抗体的敏感度为 98%~100%,合并敏感度为 100%,特异度为 96%~100%,合并特异度为 100%,表明该方法具有较好的临床应用价值。合并阳性似然比为 237.79,合并阴性似然比为 0.00,合并 DOR 为 48 911.05,表明该诊断试验具有很高的诊断效力。ROC 的 AUC 为 0.999 4,说明化学发光法对 HIV 抗体检测的准确性很高。

为探讨非阈值效应引起的异质性来源,本研究以纳入标本

量和诊断金标准对不同亚组进行分析,结果显示,研究的标本量小于或等于 3 000 和标本量大于 3 000 的合并敏感度分别为 99%和 100%,合并特异度分别为 99%和 100%,I<sup>2</sup> 分别为 29.5%和 5.0%,与总的 I<sup>2</sup> (84.8%)相比,异质性均有明显的下降;而以诊断金标准的不同分亚组进行分析,结果显示异质性仍较高,提示纳入研究的标本量不同可能为引起异质性的来源之一。

本次 Meta 分析仍存在以下不足之处:(1)仅检索中、英文已正式发表的文献,存在语种偏倚的可能;(2)纳入的研究数量较少,且部分研究的质量不高,不排除假阳性结果的可能;(3)在选择研究对象时,部分研究仅选取了 HIV 高发人群,存在选择性偏倚;(4)部分研究未明确说明检测时是否使用了盲法,存在测量偏倚的可能。

综上所述,化学发光法检测 HIV 抗体具有很高的灵敏度和特异度,同时也具有自动化及高通量的优势,且检测快速,非常适合急诊筛查。但其作为初筛试验,仍存在假阳性的可能,因此,对每一位初筛阳性的被检者,应结合临床资料及确认试验结果综合判断,必要时应定期复检,以便最大限度地预防艾滋病的传播。

参考文献

[1] Settle E. AIDS in China; an annotated chronology 1985-2003 [EB/OL]. [2017-01-02]. [https://www. popline. org/node/241086](https://www.popline.org/node/241086).

[2] 钟进彦,张栗,柳建发. 艾滋病的流行研究进展[J]. 疾病预防控制通报,2010(6):72-74.

[3] 尚红. 中国艾滋病流行和检测及治疗现状与发展趋势[J]. 中华检验医学杂志,2008,31(10):1088-1090.

[4] Patel P, Bennett B, Sullivan T, et al. Rapid HIV screening; missed opportunities for HIV diagnosis and prevention[J]. J Clin Virol, 2012, 54(1):42-47.

[5] Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies[J]. Ann Intern Med, 2011, 155(8):529-536.

[6] 王丹,翟霞霞,牟振云,等. Meta 分析中的异质性及其处理方法[J]. 中国循证医学杂志,2009,9(10):1115-1118.

[7] Alonso R, Lópezroa P, SuÁrez M, et al. New automated chemiluminescence immunoassay for simultaneous but separate detection of human immunodeficiency virus antigens and antibodies[J]. J Clin Microbiol, 2014, 52(5):1467-1470.

[8] Chavez P, Wesolowski L, Patel P, et al. Evaluation of the performance of the Abbott Architect HIV Ag/Ab Combo Assay[J]. J Clin Virol, 2011, 52(Suppl 1):S51-S55.

[9] 程木好,王业涌,高广彬. 化学发光免疫分析法与酶联免疫法检测艾滋病抗体的对照研究[J]. 现代医院,2016,16(1):30-32.

[10] Cui CJ, Liu P, Feng ZR, et al. Evaluation of the clinical effectiveness of HIV antigen/antibody screening using a chemiluminescence microparticle immunoassay[J]. J Virol Methods, 2015, 214:33-36.

(下转第 5140 页)

- 系统综述[J]. 上海预防医学, 2012, 24(9): 492-495.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2013 年版)[J/CD]. 中国医学前沿杂志 (电子版), 2015, 8(3): 26-89.
  - [3] 廖钰, 夏宁. 糖尿病肾病发病机制研究进展[J]. 医学综述, 2011, 17(22): 3453-3455.
  - [4] Qidwai T. Chemokine genetic polymorphism in human health and disease[J]. Immunol Lett, 2016(176): 128-138.
  - [5] Verhave JC, Bouchard J, Goupil R, et al. Clinical value of inflammatory urinary biomarkers in overt diabetic nephropathy: a prospective study [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2013, 101(3): 333-340.
  - [6] Rovin BH, Lu L, Saxena R. A novel polymorphism in the MCP-1 gene regulatory region that influences MCP-1 expression[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1999, 259(2): 344-348.
  - [7] Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. Eur J Epidemiol, 2010, 25(9): 603-605.
  - [8] Joo KW, Hwang YH, Kim JH, et al. MCP-1 and RANTES polymorphisms in Korean diabetic end-stage renal disease[J]. J Korean Med Sci, 2007, 22(4): 611-615.
  - [9] Jeon HJ, Choi HJ, Park BH, et al. Association of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) 2518A/G polymorphism with proliferative diabetic retinopathy in Korean type 2 diabetes[J]. Yonsei Med J, 2013, 54(3): 621-625.
  - [10] 王芸, 陈军宁, 蒋萍萍, 等. 单核细胞趋化蛋白-1 基因-2518G/A 多态性与 2 型糖尿病肾病的相关性研究[J]. 重庆医学, 2013, 42(4): 363-366.
  - [11] 唐焕文, 胡大林, 刘铁军, 等. 壮族人群 MCP-1 基因多态性与 2 型糖尿病及糖尿病肾病相关性研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2009, 17(6): 430-436.
  - [12] 程洁, 刘瑞洪. 单核细胞趋化蛋白 1 基因 A2518G 多态性与 2 型糖尿病肾病的关系[J]. 中国糖尿病杂志, 2007, 15(2): 87-88.
  - [13] Raina P, Matharoo K, Bhanwer AJ. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) g. -2518A>G polymorphism and susceptibility to type 2 diabetes (T2D) and end stage renal disease (ESRD) in the North-West Indian population of Punjab[J]. Ann Hum Biol, 2015, 42(3): 276-282.
  - [14] Ahluwalia TS, Khullar M, Ahuja M, et al. Common variants of inflammatory cytokine genes are associated with risk of nephropathy in type 2 diabetes among Asian Indians[J]. PLoS One, 2009, 4(4): e5168.
  - [15] Karadeniz M, Erdogan M, Cetinkalp S, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) 2518G/A gene polymorphism in Turkish type 2 diabetes patients with nephropathy[J]. Endocrine, 2010, 37(3): 513-517.
  - [16] Bagci B, Bagci G, Candan F, et al. The protective effect of MCP-1 -2518 A>G promoter polymorphism in Turkish chronic renal failure patients requiring long-term hemodialysis[J]. Int Urol Nephrol, 2015, 47(3): 551-556.
  - [17] Zheng Z, Zheng F. Immune cells and inflammation in diabetic nephropathy[J]. J Diabetes Res, 2016(3): 1841690.
  - [18] Chow F, Ozols E, Nikolic-Paterson DJ, et al. Macrophages in mouse type 2 diabetic nephropathy: correlation with diabetic state and progressive renal injury[J]. Kidney Int, 2004, 65(1): 116-128.
  - [19] Titan SM, Vieira JM JR, Dominguez WV, et al. Urinary MCP-1 and RBP: Independent predictors of renal outcome in macroalbuminuric diabetic nephropathy[J]. J Diabetes Complications, 2012, 26(6): 546-553.
  - [20] Zhang Y, Zhang J, Tian C, et al. The -2518A/G polymorphism in the monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) gene and diabetes risk: a meta-analysis[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2011, 94(3): 89-92.
  - [21] Da LS, Zhang Y, Zhang S, et al. Association between MCP-1-2518A/G polymorphism and cancer risk: evidence from 19 case-control studies[J]. PLoS One, 2013, 8(12): e82855.
  - [22] Bai XY, Li S, Wang M, Qu X, et al. Association of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)-2518A>G polymorphism with susceptibility to coronary artery disease: a Meta-Analysis[J]. Ann Hum Genet, 2015, 79(3): 173-187.
- (收稿日期: 2017-07-26 修回日期: 2017-09-04)
- 
- (上接第 5136 页)
- [11] 郭静霞, 徐军, 陈霖, 等. 两种不同方法检测 HIV 抗体结果的比较[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2012, 26(6): 492-493.
  - [12] 石向东, 甘永霞, 王晓辉, 等. 化学发光法与酶联免疫吸附法筛查 HIV 抗体的效果比较[J]. 中国热带医学, 2010, 10(5): 532-533.
  - [13] Sun XD, Yang XL. A novel multi-channel chemiluminescence immunoassay to detect HIV antibodies as a more specific supplemental test [J]. Luminescence, 2006, 21(5): 297.
  - [14] 孙显光, 里天初, 李志坚, 等. 化学发光酶免疫试剂与 ELISA 试剂检测 HIV 抗体的对比分析[J]. 贵州医药, 2009, 33(2): 161-162.
  - [15] Cohen MS, Shaw GM, Memichael AJ, et al. Acute HIV-1 infection[J]. N Engl J Med, 2011, 364(20): 1943-1954.
  - [16] Andersson S, Asjö B, Jenum PA, et al. Relevance of a combined HIV antigen/antibody assay to detect early HIV infections in a low prevalence population: case reports[J]. Clin Lab, 2004, 50(7/8): 409-413.
- (收稿日期: 2017-08-12 修回日期: 2017-09-26)