

· 医学循证 ·

尿素呼气试验和粪便抗原检测对消化性溃疡出血患者幽门螺杆菌感染诊断价值的 Meta 分析



扫描二维码
查看原文

廖桂彬¹, 龚嘉倩¹, 赵利娜², 侯江涛², 郑鸿铭¹, 李逸婷¹, 吴苑¹, 陈斌^{2*}

【摘要】 背景 在消化性溃疡出血 (PUB) 患者中, 抑酸药物的使用以及出血状态等会对幽门螺杆菌 (*H.pylori*) 感染的诊断造成干扰, 关于尿素呼气试验 (UBT) 和粪便抗原检测 (SAT) 应用于出血患者的诊断准确性报道并不一致。目的 明确 UBT 和 SAT 用于 PUB 患者 *H.pylori* 感染的准确性。方法 计算机检索 PubMed、EMBASE、the Cochrane Library、Web of Science、中国知网、万方数据知识服务平台、中国生物医学文献服务系统 (CBM), 收集有关 PUB 患者运用 UBT 和 / 或 SAT 诊断 *H.pylori* 感染的诊断准确性试验, 检索时间为建库至 2021-03-31。提取资料并应用 QUADAS-2 工具进行文献质量评价; 运用双变量混合效应模型和网络 Meta 分析模型 (NMA) 合并诊断试验效应量; 采用 Meta 回归和亚组分析的方法探究异质性的来源。结果 共纳入 18 篇文献, 总计 25 项研究, 包含 1 105 例患者。Meta 分析结果显示, UBT、SAT 诊断 PUB 患者 *H.pylori* 感染的合并灵敏度为 0.90 [95%CI (0.79, 0.95)]、0.89 [95%CI (0.81, 0.94)] , 合并特异度为 0.91 [95%CI (0.86, 0.95)]、0.75 [95%CI (0.59, 0.87)] , 合并诊断比值比为 88.89 [95%CI (31.01, 254.82)]、24.35 [95%CI (13.76, 43.09)] , 合并阳性似然比为 10.07 [95%CI (6.07, 16.71)]、3.60 [95%CI (2.11, 6.12)] , 合并阴性似然比为 0.11 [95%CI (0.05, 0.24)]、0.15 [95%CI (0.09, 0.24)] , 综合受试者工作特征 (SROC) 曲线下面积为 0.93 [95%CI (0.90, 0.95)]、0.91 [95%CI (0.88, 0.93)] 。Meta 回归提示, 取样时间对 UBT 和 SAT 的灵敏度异质性存在影响, 取样时间和 *H.pylori* 感染判定标准对 UBT 的合并特异度异质性存在影响。Deek 漏斗图提示纳入研究间不存在潜在发表偏倚 ($P_{\text{UBT}}=0.53, P_{\text{SAT}}=0.64$)。结论 UBT 具有更好地发现 PUB 患者 *H.pylori* 感染的的能力, 对疾病诊断的帮助优于 SAT。鉴于 SAT 的假阳性结果, 针对 PUB 患者不推荐单独使用 SAT, 同时依据取样时间与诊断效能的负相关性, 为尽量避免质子泵抑制剂对检测结果的影响, 推荐血流动力学稳定条件下尽早完善 *H.pylori* 相关检测。

【关键词】 消化性溃疡出血; 尿素呼气试验; 粪便抗原检测; 幽门螺杆菌; 诊断性试验; Meta 分析

【中图分类号】 R 573.2 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.02.086

廖桂彬, 龚嘉倩, 赵利娜, 等. 尿素呼气试验和粪便抗原检测对消化性溃疡出血患者幽门螺杆菌感染诊断价值的 Meta 分析 [J]. 中国全科医学, 2022, 25 (3): 354-362. [www.chinagp.net]

LIAO G B, GONG J Q, ZHAO L N, et al. Urease breath test and stool antigen test diagnose helicobacter pylori infection in patients with bleeding peptic ulcer: a meta-analysis [J]. Chinese General Practice, 2022, 25 (3): 354-362.

Urease Breath Test and Stool Antigen Test Diagnose Helicobacter Pylori Infection in Patients with Bleeding Peptic Ulcer: a Meta-analysis LIAO Guibin¹, GONG Jiaqian¹, ZHAO Lina², HOU Jiangtao², ZHENG Hongming¹, LI Yiting¹, WU Yuan¹, CHEN Bin^{2*}

1. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China

2. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China

*Corresponding author: CHEN Bin, Professor, Chief physician; E-mail: ddwchen@qq.com

LIAO Guibin and GONG Jiaqian are co-first authors

【Abstract】 **Background** In patients with peptic ulcer bleeding (PUB), intragastric blood and unavoidable medicine, including acid suppressive agent are suspected as limiting factors to diagnose Helicobacter pylori (*H.pylori*) infection correctly. The research conclusions about the accuracy of urease breath test (UBT) and stool antigen test (SAT) in patients with PUB are inconsistent. **Objective** To clarify the accuracy of UBT and SAT for *H.pylori* infection in PUB patients. **Methods**

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82074197); 广州中医药大学第一附属医院创新强院资助项目 (2019IIT25, 2019ZD01); 广州中医药大学一流学科建设项目 (2021 年)

1.510405 广东省广州市, 广州中医药大学 2.510405 广东省广州市, 广州中医药大学第一附属医院

*通信作者: 陈斌, 教授, 主任医师; E-mail: ddwchen@qq.com

注: 廖桂彬和龚嘉倩共同为第一作者

本文数字出版日期: 2021-11-11

PubMed, EMBase, the Cochrane Library, Web of Science, CNKI, Wanfang Data Knowledge Service Platform, China Biomedical Literature Database (CBM) were retrieved by computer for relevant articles related to the diagnosis of *H.pylori* infection by UBT and/or SAT published from the establishment of the database to March 31, 2021. The QUADAS-2 tool was used to evaluate the quality of the extracted literature. The bivariate mixed-effects regression model and network meta-analysis model (NMA) were used to synthesize diagnostic test data. Meta-regression and subgroup analysis were performed to explore the sources of heterogeneity. **Results** A total of 18 articles were included, with a total of 25 studies and 1 105 patients. Meta-analysis results showed that the combined sensitivity of UBT and SAT for diagnosing *H.pylori* infection in PUB patients were 0.90 [95%CI (0.79, 0.95)] and 0.89 [95%CI (0.81, 0.94)], the combined specificity were 0.91 [95%CI (0.86, 0.95)] and 0.75 [95%CI (0.59, 0.87)], the combined diagnostic odds ratio were 88.89 [95%CI (31.01, 254.82)] and 24.35 [95%CI (13.76, 43.09)], the combined positive likelihood ratio were 10.07 [95%CI (6.07, 16.71)] and 3.60 [95%CI (2.11, 6.12)], the combined negative likelihood ratio were 0.11 [95%CI (0.05, 0.24)] and 0.15 [95%CI (0.09, 0.24)], the area under the SROC curve were 0.93 [95%CI (0.90, 0.95)] and 0.91 [95%CI (0.88, 0.93)]. Meta regression showed that the sampling time had an impact on the sensitivity heterogeneity of UBT and SAT, and the sampling time and the *H.pylori* infection criterion had an impact on the combined specificity heterogeneity of UBT. The Deek funnel chart indicated that there was no potential publication bias among the included researches ($P_{\text{UBT}}=0.53$, $P_{\text{SAT}}=0.64$). **Conclusion** In patients with PUB, UBT had a promising performance for the diagnosis of *H.pylori* infection. Because of the high number of false-positive results, SAT was not recommended for use in patients with PUB alone. At the same time, in order to avoid the impact of PPI on the detection results, it was recommended to perform the diagnostic tests as soon as possible under the condition of stable hemodynamics.

【Key words】 Peptic ulcer hemorrhage; Urease breath test; Stool antigen test; Helicobacter pylori; Diagnostic test; Meta-analysis

上消化道出血是临床常见的急危重症之一, 2021年美国胃肠病学院(ACG)发布的上消化道出血指南称, 消化性溃疡出血(peptic ulcer bleeding, PUB)是上消化道出血最主要的原因^[1]。我国一项回顾性大宗病例分析显示, 2012—2013年PUB以52.7%居上消化道出血病因首位^[2]。根除幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*)是*H.pylori*阳性PUB患者促进溃疡愈合、预防复发和溃疡出血的有效措施。*H.pylori*阳性PUB患者成功根除*H.pylori*后, 经11~53个月随访, 再出血率仅为1.3%, 而未行*H.pylori*根除治疗者, 12个月内再次出血率高达26%^[3]。因此针对PUB患者, 及早进行*H.pylori*感染相关检测, *H.pylori*阳性患者及早进行*H.pylori*根除治疗具有十分重要的意义。

诊断*H.pylori*感染有多种方式, 通过黏膜活检可进行快速尿素酶试验(RUT)、组织染色镜检、细菌培养和分子生物学检测, 非侵入性方法有尿素呼气试验(urease breath test, UBT)、粪便抗原检测(stool antigen test, SAT)和血清学检测等。临床医生在对出血患者进行胃镜检查和治疗时出于安全考虑多不进行组织活检, 且非甾体抗炎药(Non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)的使用限制了组织活检的应用, 因而本研究仅评估PUB患者*H.pylori*感染的非侵入性试验的准确性。尽管UBT、SAT在消化性溃疡不伴有并发症患者中的诊断价值已得到充分评估, 但针对出血患者而言, 二者之间的诊断准确性评估并不多, 本研究旨在对UBT、SAT的诊断准确性进行系统回顾和荟萃分析。

1 资料与方法

1.1 文献检索 检索数据库包括: PubMed、EMBASE、the Cochrane Library、Web of Science、中国知网、万方数据知识

服务平台、中国生物医学文献服务系统(CBM)。英文关键词为 Peptic Ulcer Hemorrhage、*Helicobacter pylori*、Sensitivity and specificity、diagnos*, 中文关键词为: 消化性溃疡出血、幽门螺杆菌、敏感性和特异性、诊断。以主题词与自由词检索相组合, 并结合相应数据库适当调整。检索时间为建库至2021-03-31。对纳入文献的参考文献进行回溯, 查找未包含在检索结果中的文献。

1.2 文献纳入及排除标准 纳入标准: (1)研究类型为有关PUB患者运用UBT和/或SAT诊断*H.pylori*感染的诊断准确性试验; (2)*H.pylori*感染定义为: 细菌培养阳性, 或组织染色阳性, 或近期末行*H.pylori*根除治疗者血清学阳性, 或RUT、UBT、SAT、PCR等多项*H.pylori*诊断检查中至少有两项阳性; (3)可以获取完整的诊断试验四格表数据。排除标准: (1)综述、个案、会议摘要及重复发表文献; (2)单独以UBT或SAT作为*H.pylori*感染判断标准的文献。

1.3 文献筛选和资料提取 应用EndNote软件进行文献管理, 由2名评审人员根据文献纳入与排除标准进行初筛, 各自完成后进行对比, 对有分歧的文献咨询第3名研究者协助解决。提取的资料包括第一作者、国家、样本量、NSAIDs使用情况、*H.pylori*感染判定标准、是否纳入应用质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI)或抗生素患者、平均取样时间、*H.pylori*感染率、真阳性数、假阳性数、真阴性数、假阴性数等。

1.4 文献质量评价 应用诊断试验评价工具QUADAS-2进行评价^[4]。使用Review Manager 5.4.1软件对纳入研究的偏倚风险进行可视化处理。

1.5 统计学方法 采用SPSS 26.0软件计算灵敏度对数与(1-特异度)对数的Spearman相关系数, 探索阈值效应。运

用 Stata/MP 16.0 软件的 midas 命令拟合双变量混合效应模型 (实质为随机效应模型) [5-6]。利用 midas 命令检验研究间的异质性, 利用 I^2 值定量判断异质性大小, $I^2 > 50\%$ 说明存在高度异质性, 则进行 Meta 回归分析, 探讨异质性来源, 其中“平均取样时间” (1 d; 2~3 d; >3 d; 未报道) 采用哑变量的形式, 若出现了有些哑变量有统计学差异, 有些无统计学差异的情况, 则在模型中纳入所有的哑变量以保证哑变量代表含义的正确性。计算各文献的合并灵敏度、特异度、阳性似然比、阴性似然比、诊断比值比及其 95% 可信区间 (CI), 并估计综合受试者工作特征 (SROC) 曲线下面积。采用 Deek 漏斗图法进行发表偏倚的评估。两个诊断试验之间的调整间接比较, 以 *H.pylori* 感染复合检测作为共同的 *H.pylori* 感染判定标准, UBT (假设为 a) 和判定标准 (假设为 c) 直接比较的合并诊断比值比为 DOR_{ac} , SAT (假设为 b) 与判定标准直接比较的合并诊断比值比为 DOR_{bc} , 则 UBT 与 SAT 之间的相对诊断比值比即为 $RDOR_{ab}$ 。将诊断指标看作比值比进行处理, 计算 UBT 和 SAT 间接比较的效应量诊断比值比的对数 $\ln DOR_{ab}$ 和标准误 $Se \ln DOR_{ab}$, 运用 ITC 软件计算二者的相对比值及其可信区间, 若可信区间不包含 1, 即上下限均大于 1 或上下限均小于 1 时, 有统计学差异; 若包含 1 时则无统计学差异 [7-8]。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 检索结果 共检索到相关文献 1 824 篇, 剔除重复或与主题无关的文献后剩余 168 篇, 根据纳入与排除标准进一步剔除 150 项不符合要求的文献, 最终纳入 18 篇文献 [9-26],

包含 13 篇外文文献 [9-17, 22-25], 5 篇中文文献 [18-21, 26], 其中评价 UBT 诊断价值的文献有 13 篇 [9-21] (包含 14 项研究), SAT 的有 8 篇 [10, 14, 21-26] (包含 11 项研究), 共纳入 1 105 例患者。最终纳入的文献中有 14 篇文献 [9-12, 14, 16-19, 22-26] *H.pylori* 感染的判定是多种测试的组合。文献筛选流程图见图 1。纳入的所有文献的基本特征见表 1、2。

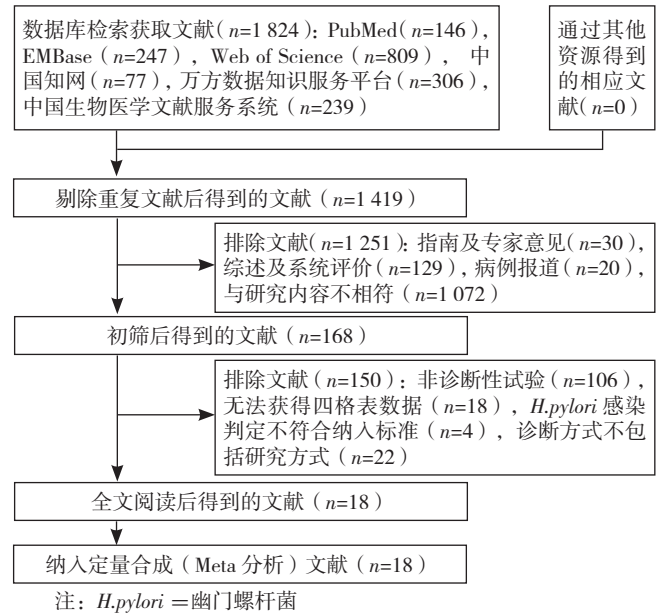


Figure 1 Flowchart of literature screening

Table 1 Basic characteristics of the UBT aimed to detect *H.pylori* infection in patients with peptic ulcer bleeding

第一作者	发表时间 (年)	地区	样本量 (例)	NSAIDs 使用率 [n (%)]	<i>H.pylori</i> 感染判定标准	是否纳入应用 PPI 或抗生素患者	平均取样时间	<i>H.pylori</i> 感染率 [n (%)]	灵敏度 (%)	特异度 (%)
TU [9]	1999	中国	77	0	①阳性或②阳性或③④⑥中至少有 2 项阳性	否	<24 h	77 (100.0)	93.5	-
LÓPEZ PEÑAS [10]	2001	西班牙	32	18 (56.3)	②③④⑥中至少有 2 项阳性	否	<24 h	23 (71.9)	87.0	100.0
GRINÓ [11]	2001	西班牙	78	44 (56.4)	②阳性或④和⑥均阳性	是	<24 h	68 (87.2)	91.3	77.8
CHUNG [12]	2001	韩国	32	0	②③④⑥中至少有 2 项阳性	否	<24 h	32 (100.0)	100.0	-
CHUNG [12]	2001	韩国	32	0	②③④⑥中至少有 2 项阳性	否	第 7 天	32 (100.0)	90.6	-
WILDNER-CHRISTENSEN [13]	2002	丹麦	95	70 (73.7)	②阳性	否	<24 h	44 (46.3)	86.4	96.1
GRINÓ [14]	2003	西班牙	68	41 (60.3)	②阳性或③④⑥中至少有 2 项阳性	是	-	59 (86.8)	93.1	87.5
WINIARSKI [15]	2003	波兰	81	-	⑥阳性	否	<24 h	64 (79.0)	98.4	100.0
LIAO [16]	2003	中国	57	0	②③④中至少有 2 项阳性	否	<24 h	46 (80.7)	100.0	81.8
LO [17]	2005	中国	55	26 (47.3)	①阳性或②③④⑥中至少有 3 项阳性	否	<24 h	35 (63.6)	94.3	85.0
张厚德 [18]	1997	中国	51	-	②和④均阳性	-	<96 h	42 (82.4)	73.8	100.0
林勇 [19]	2004	中国	40	-	③和⑥均阳性	否	-	24 (60.0)	37.5	87.5
李舜 [20]	2005	中国	31	-	②阳性	否	-	31 (100.0)	61.3	-
王醒 [21]	2019	中国	116	-	②阳性	否	第 5 天	56 (48.3)	51.8	86.7

注: ①= 细菌培养, ②= 组织染色, ③= 快速尿素酶试验, ④= 尿素呼气试验, ⑤= 粪便抗原检测, ⑥= 血清学检测, NSAIDs= 非甾体类抗炎药, *H.pylori*= 幽门螺杆菌, PPI= 质子泵抑制剂; - 表示无此项数据

表 2 SAT 诊断 PUB 患者 *H.pylori* 感染研究的基本特征
Table 2 Basic characteristics of the SAT aimed to detect *H.pylori* infection in patients with peptic ulcer bleeding

第一作者	发表时间 (年)	地区	样本量 (例)	NSAIDs 使用率 [n (%)]	<i>H.pylori</i> 感染判定标准	是否纳入应用 PPI 或抗生素患者	平均取样时间	试剂盒	<i>H.pylori</i> 感染率 [n (%)]	灵敏度 (%)	特异度 (%)
LÓPEZ PEÑAS ^[10]	2001	西班牙	32	18 (56.3)	②③④⑥ 中至少有 2 项阳性	否	<24 h	多克隆酶免疫试验	23 (71.9)	95.7	33.3
GRINÓ ^[14]	2003	西班牙	68	41 (60.3)	②阳性或③④⑥ 中至少有 2 项阳性	是	<48 h	多克隆酶免疫试验	59 (86.8)	96.6	33.3
PEITZ ^[22]	2003	德国	114	55 (48.2)	①阳性或②和③均阳性	是	<24h	多克隆酶免疫试验	56 (49.1)	83.9	89.7
PEITZ ^[22]	2003	德国	109	-	①阳性或②和③均阳性	是	第 2 天	多克隆酶免疫试验	53 (48.6)	79.2	87.5
VAN LEERDAM ^[23]	2003	荷兰	36	20 (55.6)	①阳性或②和③均阳性	否	-	多克隆酶免疫试验	15 (41.7)	100.0	52.4
LIN ^[24]	2004	中国	93	-	①阳性或②和③均阳性	否	<72 h	多克隆酶免疫试验	47 (50.5)	81.6	68.2
GISBERT ^[25]	2004	西班牙	34	22 (64.7)	②③④中至少有 2 项阳性	否	第 2.8 天	单克隆酶免疫试验	34 (100.0)	94.1	-
GISBERT ^[25]	2004	西班牙	34	22 (64.7)	②③④中至少有 2 项阳性	否	第 2.8 天	多克隆酶免疫试验	34 (100.0)	73.5	-
GISBERT ^[25]	2004	西班牙	34	22 (64.7)	②③④中至少有 2 项阳性	否	第 2.8 天	HpSA 免疫快检卡	34 (100.0)	58.8	-
于涛 ^[26]	2006	中国	15	-	②③⑤中至少有 2 项阳性	否	<24 h	HpSA 免疫快检卡	10 (66.7)	100.0	80.0
王醒 ^[21]	2019	中国	116	-	②阳性	否	第 5 天	单克隆免疫层析试验	56 (48.3)	91.1	83.3

注: ① = 细菌培养, ② = 组织染色, ③ = 快速尿素酶试验, ④ = 尿素呼气试验, ⑤ = 粪便抗原检测, ⑥ = 血清学检测, HpSA=*H.pylori* 粪便抗原; - 表示无此项数据

2.2 方法学质量评价 按照 QUADAS-2 评价条目, 分别从“病例的选择”“待评价试验”“金标准”“病例流程和进展情况”4 个方面进行偏倚风险评价, 同时进行前 3 部分的临床适用性评估。从偏倚风险评价结果中可以发现, 所有纳入研究的文献质量相对较好, 高风险条目主要为“病例流程和进展情况”方面 (61.1%), 见图 2。

2.3 单个诊断试验 Meta 分析结果

2.3.1 阈值效应分析 UBT、SAT 灵敏度对数与 (1- 特异度) 对数的 Spearman 相关系数分别为 0.377 ($P=0.461$) 和 0.696 ($P=0.125$), 表明研究不存在阈值效应。通过绘制 SROC 曲线并没有出现“肩臂状”分布, 进一步说明了本研究无阈值效应。

2.3.2 非阈值效应异质性分析 所有指标 $I^2>50%$, 采用随机效应模型进行 Meta 分析, 结果显示, UBT 诊断 PUB 患者 *H.pylori* 感染的合并灵敏度为 0.90 [95%CI (0.79, 0.95)], 合并特异度为 0.91 [95%CI (0.86, 0.95)], 合并诊断比值比为 88.89 [95%CI (31.01, 254.82)], 合并阳性似然比为 10.07 [95%CI (6.07, 16.71)], 合并阴性似然比为 0.11 [95%CI (0.05, 0.24)], SROC 曲线下面积为 0.93 [95%CI (0.90, 0.95)]。SAT 诊断 PUB 患者 *H.pylori* 感染的合并灵敏度为 0.89 [95%CI (0.81, 0.94)], 合并特异度为 0.75 [95%CI (0.59, 0.87)], 合并诊断比值比为 24.35 [95%CI (13.76, 43.09)], 合并阳性似然比为 3.60 [95%CI (2.11, 6.12)], 合并阴性似然比为 0.15 [95%CI (0.09, 0.24)], SROC 曲线下面积为 0.91 [95%CI (0.88, 0.93)], 见图 3~9。

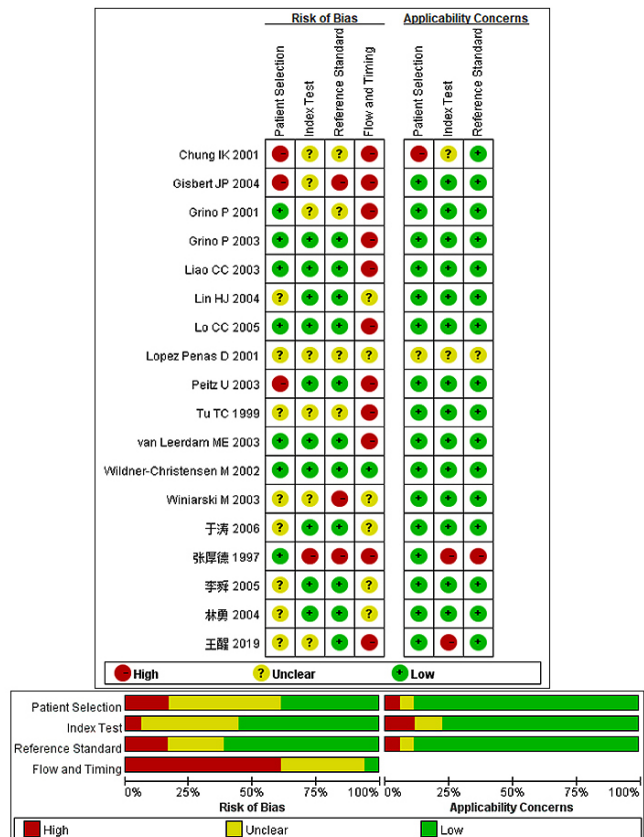


图 2 基于 QUADAS-2 标准的纳入文献质量评价结果
Figure 2 Quality assessment results of included studies based on QUADAS-2 tool criteria

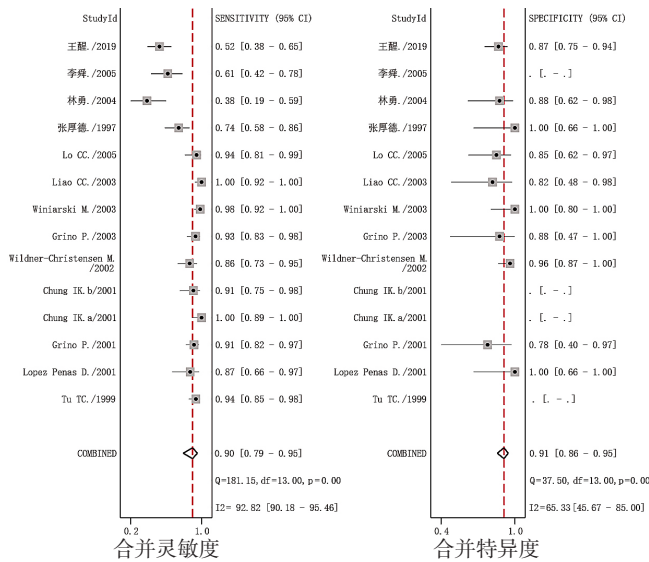


图3 UBT诊断PUB患者 *H.pylori* 感染的合并灵敏度和合并特异度的森林图

Figure 3 Forest plots of pooled sensitivity and specificity of the UBT aimed to detect *H.pylori* infection in patients with peptic ulcer bleeding

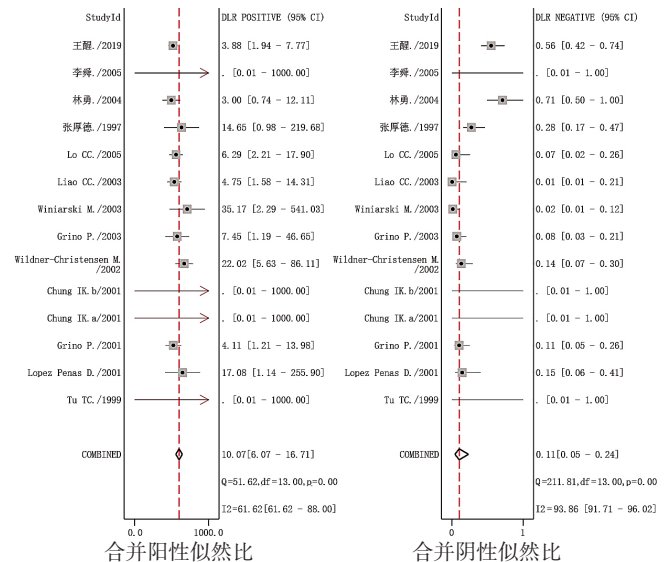


图5 UBT诊断PUB患者 *H.pylori* 感染的合并似然比的森林图

Figure 5 Forest plots of likelihood ratio of the UBT aimed to detect *H.pylori* infection in patients with peptic ulcer bleeding

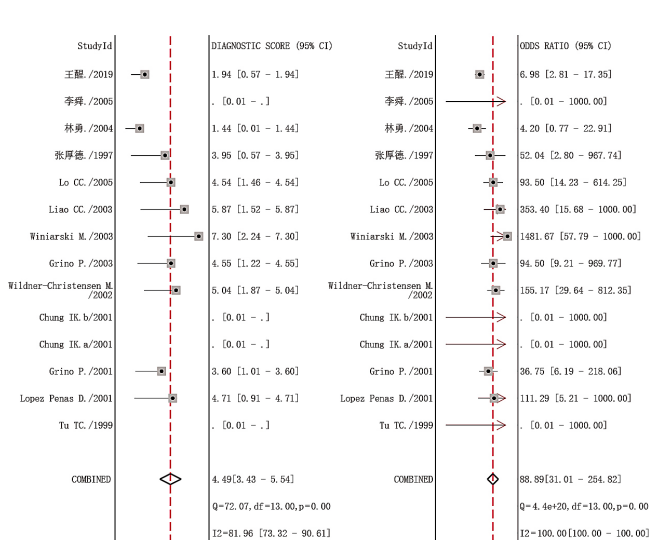


图4 UBT诊断PUB患者 *H.pylori* 感染的合并诊断比值比的森林图

Figure 4 Forest plots of diagnostic odds ratio of the UBT aimed to detect *H.pylori* infection in patients with peptic ulcer bleeding

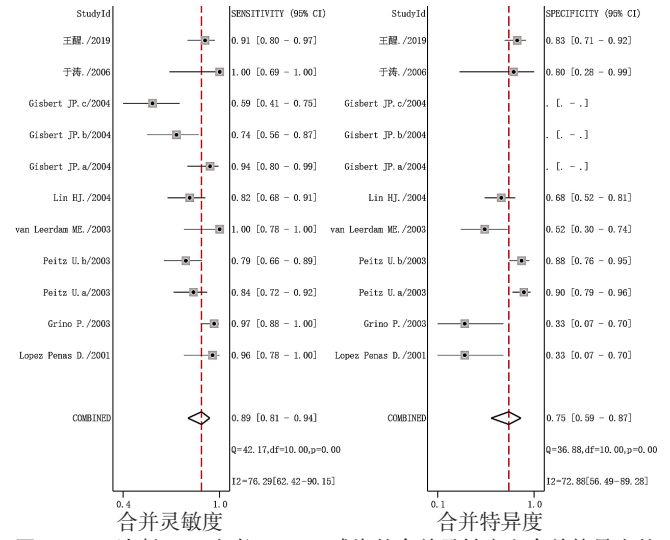


图6 SAT诊断PUB患者 *H.pylori* 感染的合并灵敏度和合并特异度的森林图

Figure 6 Forest plots of pooled sensitivity and specificity of the SAT aimed to detect *H.pylori* infection in patients with peptic ulcer bleeding

2.3.3 Meta 回归分析 以 Meta 回归分别分析 UBT 和 SAT 异质性的来源，自变量选择如下：样本量是否 >50 例、*H.pylori* 感染判定标准是否为复合标准、是否纳入 PPI 或抗生素使用者、取样时间（1 d；2~3 d；>3 d；未报道）以及试剂盒是否为单克隆抗体检测（仅限 SAT）。统计所分成的亚组间单独合并的结果，计算亚组间差异的统计学检验。结果显示，取样时间对 UBT 和 SAT 的灵敏度结果的异质性均具有统计学意义（ $P<0.05$ ）；取样时间和 *H.pylori* 感染判定标准对 UBT 的特异度结果的异质性均具有统计学意义（ $P<0.05$ ），见图 10、11。剔除取样时间未报道的文献，分别以“取样时间”“*H.pylori* 感染判定标准”进行亚组分析，结果见表 3。

2.3.4 发表偏倚 应用 Deek 漏斗图进行发表偏倚检验，提示纳入研究间不存在潜在发表偏倚（ P 值分别为 0.53 和 0.64），

见图 12、13。

2.4 UBT 和 SAT 诊断准确性的调整间接比较 以 *H.pylori* 感染复合检测作为共同的判定标准，计算得出 UBT 和 SAT 间接比较的效应量诊断比值比的对数 $\ln DOR_{ab}$ 为 1.128，标准误 $S_{\ln DOR_{ab}}$ 为 0.708，相对比值比 $RDOR_{ab}$ 及其 95%CI 为 3.089（0.770，12.380），可信区间包括 1，提示差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。

3 讨论

本研究结果显示，UBT 诊断 PUB 患者 *H.pylori* 感染的合并灵敏度、合并特异度均高于 SAT 对应的效应量，说明在 PUB 患者中 UBT 具有更好地发现 *H.pylori* 感染患者的能力和鉴别排除非 *H.pylori* 感染患者的能力，且 SAT 的合并特异度为 75%，小于 85%，存在较高的误诊率，即针对 PUB 患者单

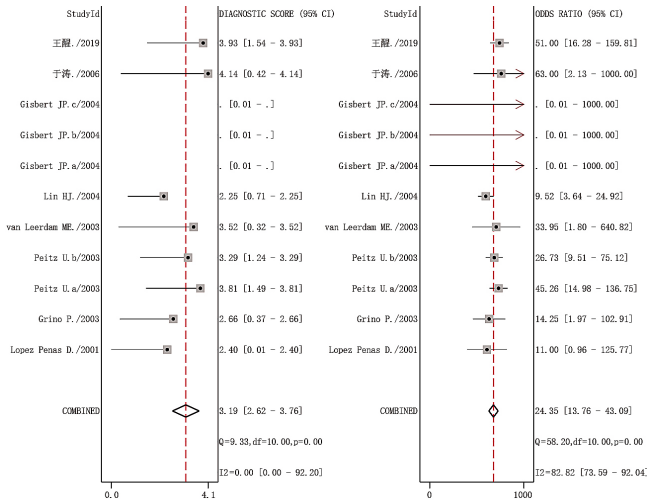


图7 SAT诊断PUB患者H.pylori感染的合并诊断比值比的森林图
Figure 7 Forest plots of diagnostic odds ratio of the SAT aimed to detect H.pylori infection in patients with peptic ulcer bleeding

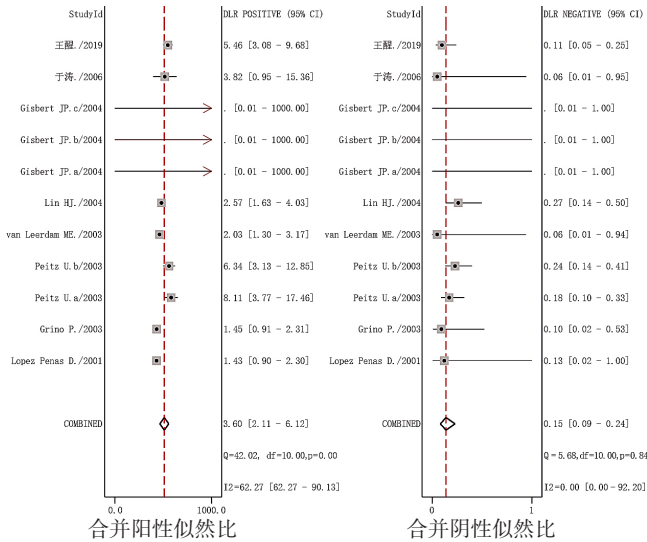
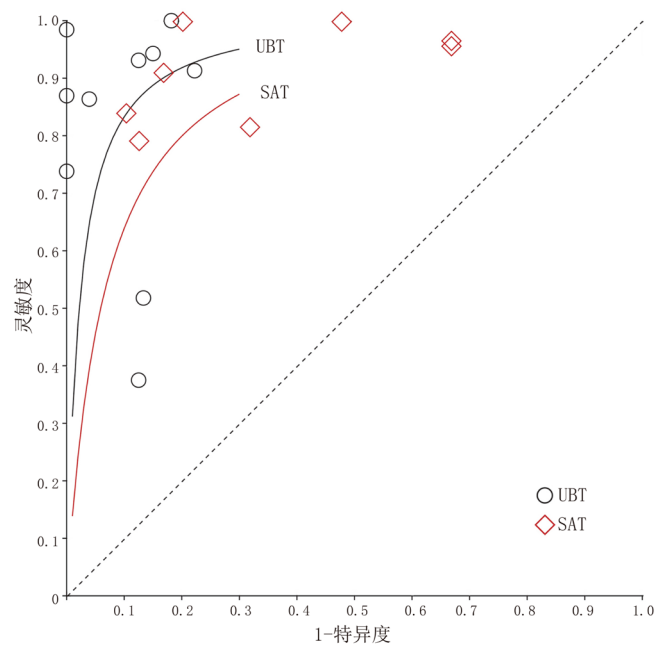


图8 SAT诊断PUB患者H.pylori感染的合并似然比的森林图
Figure 8 Forest plots of likelihood ratio of the SAT aimed to detect H.pylori infection in patients with peptic ulcer bleeding

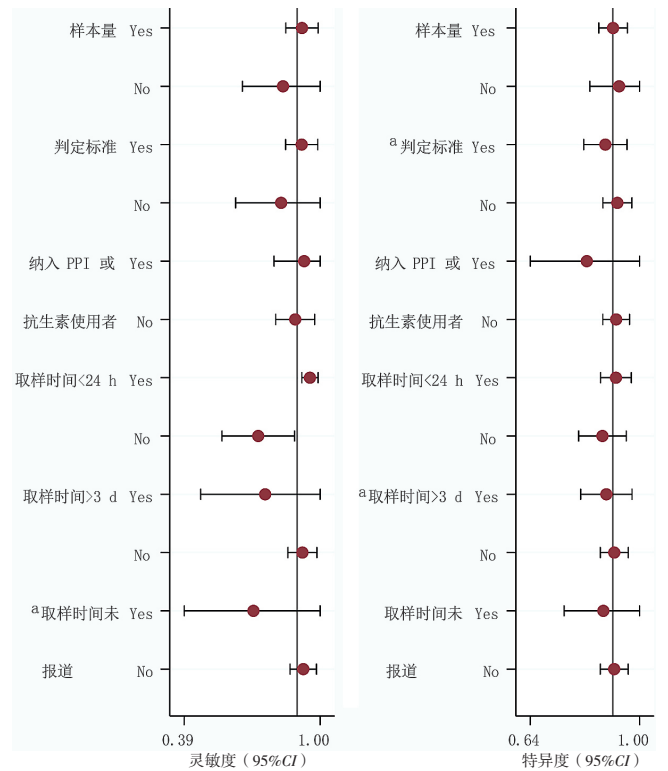
独SAT检查存在一定的假阳性结果,与VAN LEERDAM等^[23]的研究结果相一致,可能是因为粪便中血液的交叉反应所致。UBT和SAT的合并阳性似然比分别为10.07和3.60,合并阴性似然比分别为0.11和0.15,一般认为阳性似然比>10,说明验前概率到验后概率发生决定性变化,基本可以确定诊断,阳性似然比越大,受检对象患该病的可能性越大,阴性似然比越小,诊断阴性结果的正确率越高^[27]。SROC曲线下面积可以评判诊断试验的总体表现,一般认为曲线下面积>0.9则具有较高的准确性,UBT和SAT的曲线下面积分别为0.93和0.91,绘制两项试验的SROC曲线,可以直观地比较两项试验,从以上分析发现UBT诊断PUB患者H.pylori感染具有极高的诊断价值,对疾病诊断的帮助优于SAT。

Meta回归分析结果显示,H.pylori感染判定标准是UBT特异度的异质性来源。根据马斯特里赫特/佛罗伦萨共识和我国H.pylori感染诊疗指南^[28-29],H.pylori感染的诊断标准可从



注:UBT=尿素呼气试验,SAT=粪便抗原检测
图9 UBT和SAT诊断PUB患者H.pylori感染的综合受试者工作特征曲线

Figure 9 Comprehensive receiver operating characteristic curve of the UBT and SAT aimed to detect H.pylori infection in patients with peptic ulcer bleeding



注:“表示P<0.05;PPI=质子泵抑制剂
图10 UBT诊断PUB患者H.pylori感染的Meta回归结果
Figure 10 Meta-regression results of the UBT aimed to detect H.pylori infection in patients with peptic ulcer bleeding

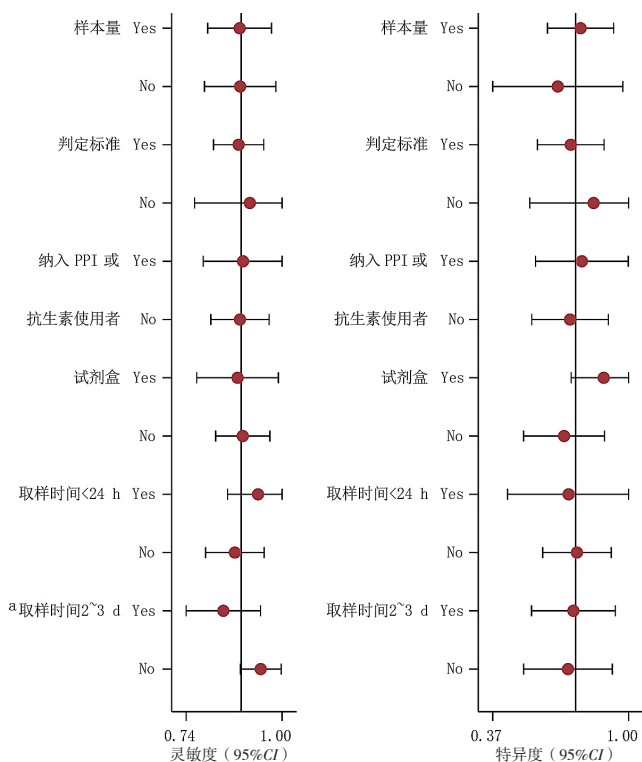
以下方面进行判定:(1)对有经验的病理医生来说,组织切片经过特殊染色后,可作为诊断的“金标准”;(2)培养可

表 3 UBT 和 SAT 诊断 PUB 患者 *H.pylori* 感染的亚组分析结果 (点估计及 95%CI)

Table 3 Subgroup analysis results of the UBT and SAT aimed to detect *H.pylori* infection in patients with peptic ulcer bleeding

检查方式	亚组	研究数量 (项)	合并灵敏度	合并特异度	合并诊断比值比	合并阳性似然比	合并阴性似然比	SROC 曲线下面积
UBT	取样时间 <24 h	8 ^[9-13, 15-17] ^a	0.94 (0.91, 0.96)	0.92 (0.85, 0.96)	119.27 (49.06, 289.94)	7.78 (4.04, 14.97)	0.09 (0.05, 0.17)	0.97 (0.96, 0.98)
	取样时间 >3 d	3 ^[12, 18, 21] ^b	0.69 (0.60, 0.76)	0.88 (0.78, 0.94)	11.84 (2.01, 69.85)	4.37 (1.93, 9.89)	0.41 (0.21, 0.80)	0.81 (0.78, 0.83)
	复合标准	10 ^[9-12, 14, 16-19] ^c	0.89 (0.86, 0.92)	0.87 (0.77, 0.93)	46.65 (14.98, 145.29)	5.30 (3.10, 9.06)	0.15 (0.06, 0.37)	0.92 (0.89, 0.94)
SAT	单一标准	4 ^[13, 15, 20-21]	0.76 (0.70, 0.82)	0.92 (0.86, 0.96)	87.63 (4.42, 173.31)	11.53 (2.09, 63.66)	0.14 (0.02, 0.81)	0.94 (0.92, 0.96)
	取样时间 <24 h	3 ^[10, 22, 26] ^d	0.89 (0.80, 0.95)	0.82 (0.71, 0.90)	37.24 (14.19, 97.76)	3.47 (0.74, 16.14)	0.17 (0.09, 0.30)	0.93 (0.90, 0.95)
	取样时间 2~3 d	6 ^[14, 22, 24-25] ^e	0.82 (0.77, 0.87)	0.75 (0.66, 0.82)	15.26 (7.76, 30.01)	2.77 (1.23, 6.24)	0.24 (0.16, 0.35)	0.87 (0.80, 0.95)

注: UBT= 尿素呼气试验, SAT= 粪便抗原检测, SROC 曲线下面积 = 综合受试者工作特征曲线下面积; ^a 表示纳入文献 [12] 中的 1 项研究; ^b 表示纳入文献 [12] 中的 1 项研究; ^c 表示纳入 [12] 中的 2 项研究; ^d 表示纳入文献 [22] 中的 1 项研究; ^e 表示纳入文献 [22] 中的 1 项研究和文献 [25] 中的 3 项研究



注: ^a 表示 $P < 0.05$

图 11 SAT 诊断 PUB 患者 *H.pylori* 感染的 Meta 回归结果

Figure 11 Meta-regression results of the SAT aimed to detect *H.pylori* infection in patients with peptic ulcer bleeding

以直接观察到 *H.pylori*, 是诊断 *H.pylori* 感染特异度最高的方法; (3) 血清学检测不受检测前应用抑制胃酸分泌药 (如 PPI 等)、抗生素、铋剂等影响。消化性溃疡出血情况下其他方法检测 *H.pylori* 的假阴性率偏高, 如近期未接受过根除治疗, 血清学阳性可作为现症感染。欧洲幽门螺杆菌研究小组和美国食品药品监督管理局提出, 评价 *H.pylori* 感染的金标准应该为: 除待测试验外, 另外 2 种或 2 种以上的检查方式阳性^[24]。因此, 本研究在 PUB 患者中, 将 *H.pylori* 感染定义为: 细菌培养阳性, 或组织检测阳性, 或近期未行 *H.pylori* 根除治疗者血清学阳性, 或 RUT、UBT、SAT、PCR 等多项 *H.pylori* 检测中至少有 2 项阳性。

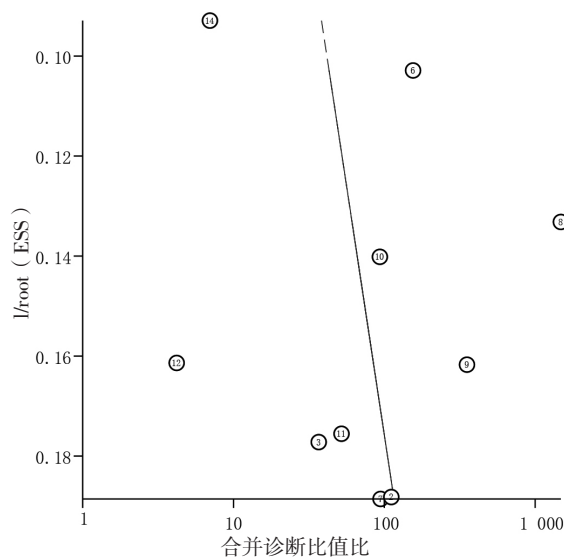


图 12 UBT 诊断 PUB 患者 *H.pylori* 感染的合并诊断比值比的发表偏倚的 Deeks 漏斗图

Figure 12 Deeks funnel plot for evaluating publication bias among the UBT aimed to detect *H.pylori* infection in patients with peptic ulcer bleeding

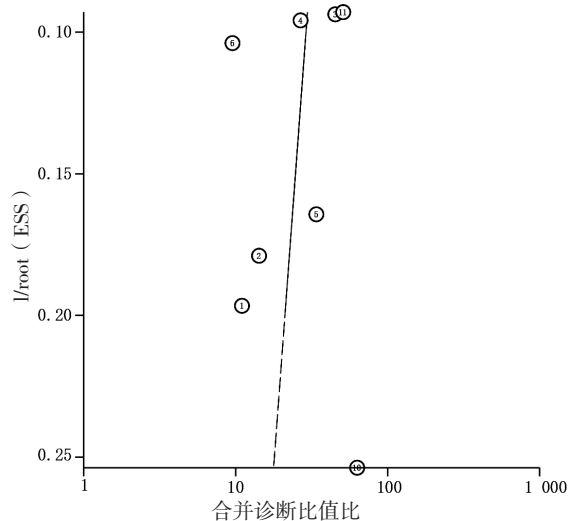


图 13 SAT 诊断 PUB 患者 *H.pylori* 感染的合并诊断比值比的发表偏倚的 Deeks 漏斗图

Figure 13 Deeks funnel plot for evaluating publication bias among the SAT aimed to detect *H.pylori* infection in patients with peptic ulcer bleeding

尽管复合诊断标准可以增加患者确诊为 *H.pylori* 感染的把握,但也意味着更加严苛的筛查要求,即同一患者需要至少满足 2 项试验阳性才可确诊,这可能会导致复合标准诊断下出现更多的阴性病例,从而使待测试验的特异度下降,而对灵敏度影响较小,因此本研究经亚组分析后,以复合标准为判定标准的研究合并特异度仅为 87%,小于以单一标准为判定标准的合并特异度。异质性的来源可能是多数文献在 *H.pylori* 感染判定方法中,将待评估的 UBT 纳入了 *H.pylori* 感染状态的定义中,纳入的 14 项 UBT 中有 8 项在其判定标准中包括了 UBT,依据 QUADAS-2 质量评价工具,在“待评价试验和金标准之间是否有合理的时间间隔”以及“所有的病例是否接受的是同样的金标准”等标志性问题评判方面绝大多数文献是“不确定”的。鉴于诊断试验设计和质量方面的缺陷所导致的方法学异质性,提示在进行诊断试验研究时最好是选用统一的公认的判定标准。

另一大主要异质性来源是“取样时间”,由于绝大多数文献未报道收治入院后距开展 *H.pylori* 感染检测期间的用药情况,因而无法客观统计期间 PPI、抗生素的累计使用情况。根据诊疗规范,PPI 常规应用不仅可以提高胃内 pH 值,促进血小板聚集和纤维蛋白凝块的形成,避免血凝块过早溶解,有利于止血和预防再出血,又可治疗消化性溃疡^[30]。因此以“取样时间”来估计入院后 PPI 的应用天数对诊断准确性的影响大小。由 Meta 回归分析图可知,取样时间是 UBT 特异度、SAT 灵敏度异质性的主要来源。

由于临床实际中,每个研究对象的病情、病程存在差异,研究者事实上并不好把控临床异质性。至于“取样时间”,即诊断试验在 PUB 患者收治入院后的介入时间选择,CHUNG 等^[12]认为患者就诊日进行诊断试验检查,可能存在胃内出血、临床紧急状态和诊断试验本身的侵袭性等干扰诊断效能的限制因素,其认为 PUB 患者入院当天 UBT 检查可作为诊断 *H.pylori* 感染的标准检查,且不受胃内出血的影响,诊断灵敏度为 100%,对比 7 d 后重复 UBT 检查发现 UBT 灵敏度呈下降趋势(90.6%)。针对 SAT 而言,PEITZ 等^[22]研究认为 PUB 患者在出血事件后的 1 周内持续接受 PPI 治疗,SAT 的阳性率从第 3 天到第 7 天显著下降,而 3 d 的 PPI 治疗基本上不会降低 SAT 的准确性。本研究经亚组分析后发现,入院后 24 h 内进行 UBT、SAT 的灵敏度、特异度最高,且取样时间与诊断效能呈负相关,因此为尽量避免 PPI 对检测结果的影响,推荐血流动力学稳定条件下尽早完善 *H.pylori* 相关检测。

本研究具有以下优势:在充分纳入中英文相关文献的基础上,采用 Meta 回归和亚组分析方法评估异质性来源,同时将两项诊断性试验进行了间接比较,应用了两种实现诊断性试验网络 Meta 分析的方法,即多试验 SROC 曲线图法和调整间接比较法。本研究的局限性:(1)部分纳入文献的样本量较少,易产生偏倚;(2)纳入的研究中仅 LIAO 等^[16]研究了不同诊断试验串并联使用的准确性,因而无法优选得出不同诊断试验串并联使用的最佳组合,亦无法评价组合间的可行性和成本效益。

综上所述,针对 PUB 患者 *H.pylori* 感染的非侵入性检测,

UBT、SAT 均具有较高的临床诊断价值,Meta 分析显示选用 UBT 优于 SAT,其具有更低的误诊率。鉴于 SAT 的假阳性结果,不推荐单独使用 SAT 作为 PUB 患者 *H.pylori* 感染检测的有效工具,同时为尽量避免 PPI 对检测结果的影响,推荐血流动力学稳定条件下尽早完善 *H.pylori* 相关检测。今后还需要更多大规模、多中心、统一 *H.pylori* 感染判定标准的前瞻性研究来探究 UBT、SAT 与 PPI 累计使用剂量之间的相关性。

作者贡献:廖桂彬、龚嘉倩进行文章的构思与设计,论文的撰写与修订;廖桂彬、龚嘉倩、陈斌进行研究的实施与可行性分析;郑鸿铭、李逸婷、吴苑进行数据收集及整理;廖桂彬、龚嘉倩、赵利娜、侯江涛进行结果的分析与解释,统计学处理;陈斌负责文章的质量控制及审校,对文章整体负责,监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] LAINE L, BARKUN A N, SALTZMAN J R, et al. ACG clinical guideline: upper gastrointestinal and ulcer bleeding [J]. Am J Gastroenterol, 2021, 116 (5): 899-917. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001245.
- [2] 王锦萍,崔毅,王锦辉,等.上消化道出血 15 年临床流行病学变化趋势[J].中华胃肠外科杂志,2017,20(4):425-431. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.04.012.
WANG J P, CUI Y, WANG J H, et al. Clinical epidemiological characteristics and change trend of upper gastrointestinal bleeding over the past 15 years [J]. Chin J Gastrointest Surg, 2017, 20(4): 425-431. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.04.012.
- [3] 中华消化杂志编辑委员会,中华消化外科杂志编辑委员会.急性非静脉曲张性上消化道出血多学科防治共识[J].中华消化杂志,2019,39(12):793-799. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2019.12.001.
- [4] 郭兰,张永,曾宪涛.QUADAS-2 在诊断准确性研究的质量评价工具中的应用[J].湖北医药学院学报,2013,32(3):201-208.
WU L, ZHANG Y, ZENG X T. The QUADAS-2 tool for the quality assessment of diagnostic accuracy study: an introduction [J]. J Hubei Univ Med, 2013, 32(3): 201-208.
- [5] 曾宪涛,何明武.诊断准确性试验 Meta 分析软件一本通[M].北京:军事医学科学出版社,2014.
- [6] 周支瑞,胡志德.疯狂统计学[M].长沙:中南大学出版社,2018.
- [7] 吴景玲,葛龙,张俊华,等.多个诊断性试验准确性的比较:网状 Meta 分析方法介绍[J].中国循证医学杂志,2017,17(8):987-992. DOI: 10.7507/1672-2531.201706041.
WU J L, GE L, ZHANG J H, et al. Comparison of accuracy of different diagnostic tests: an introduction of network meta-analysis methods [J]. Chin J Evid - Based Med, 2017, 17(8): 987-992. DOI: 10.7507/1672-2531.201706041.
- [8] 高亚,孙凤,武珊珊,等.网络 Meta 分析研究进展系列(五):诊断试验准确性网络 Meta 分析[J].中国循证心血管医学杂

- 志, 2020, 12 (10) : 1161-1165. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2020.10.03.
- GAO Y, SUN F, WU S S, et al. Advances in methodology of network meta-analysis (5) : network meta-analysis of diagnostic test accuracy [J] . Chin J Evid-Bases Cardiovasc Med, 2020, 12 (10) : 1161-1165. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2020.10.03.
- [9] TU T C, LEE C L, WU C H, et al. Comparison of invasive and noninvasive tests for detecting *Helicobacter pylori* infection in bleeding peptic ulcers [J] . Gastrointest Endosc, 1999, 49 (3 Pt 1) : 302-306. DOI: 10.1016/s0016-5107 (99) 70005-2.
- [10] LÓPEZ PEÑAS D, NARANJO RODRÍGUEZ A, MUÑOZ MOLINERO J, et al. Efficacy of fecal detection of *Helicobacter pylori* with the HpSA technique in patients with upper digestive hemorrhage [J] . Gastroenterol Hepatol, 2001, 24 (1) : 5-8.
- [11] GRINÓ P, PASCUAL S, SUCH J, et al. Comparison of diagnostic methods for *Helicobacter pylori* infection in patients with upper gastrointestinal bleeding [J] . Scand J Gastroenterol, 2001, 36 (12) : 1254-1258. DOI: 10.1080/003655201317097083.
- [12] CHUNG I K, HONG S J, KIM E J, et al. What is the best method to diagnose *Helicobacter* infection in bleeding peptic ulcers?: a prospective trial [J] . Korean J Intern Med, 2001, 16 (3) : 147-152. DOI: 10.3904/kjim.2001.16.3.147.
- [13] WILDNER-CHRISTENSEN M, TOUBORG LASSEN A, LINDEBJERG J, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* in bleeding peptic ulcer patients, evaluation of urea-based tests [J] . Digestion, 2002, 66 (1) : 9-13. DOI: 10.1159/000064421.
- [14] GRINÓ P, PASCUAL S, SUCH J, et al. Comparison of stool immunoassay with standard methods for detection of *Helicobacter pylori* infection in patients with upper-gastrointestinal bleeding of peptic origin [J] . Eur J Gastroenterol Hepatol, 2003, 15 (5) : 525-529. DOI: 10.1097/01.meg.0000059114.41030.a9.
- [15] WINIARSKI M, BIELANSKI W, PLONKA M, et al. The usefulness of capsulated ¹³C-urea breath test in diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in patients with upper gastrointestinal bleeding [J] . J Clin Gastroenterol, 2003, 37 (1) : 34-38. DOI: 10.1097/00004836-200307000-00010.
- [16] LIAO C C, LEE C L, LAI Y C, et al. Accuracy of three diagnostic tests used alone and in combination for detecting *Helicobacter pylori* infection in patients with bleeding gastric ulcers [J] . Chin Med J (Engl), 2003, 116 (12) : 1821-1826.
- [17] LO C C, LAI K H, PENG N J, et al. Polymerase chain reaction: a sensitive method for detecting *Helicobacter pylori* infection in bleeding peptic ulcers [J] . World J Gastroenterol, 2005, 11 (25) : 3909-3914. DOI: 10.3748/wjg.v11.i25.3909.
- [18] 张厚德, 杜冀晖, 苏卓娃, 等. 上消化道出血对 ¹⁴C-尿素呼气试验准确性影响 [J] . 胃肠病学和肝病学杂志, 1997, 6 (2) : 66-67.
- [19] 林勇, 李荣洲, 郑超秀, 等. ¹⁴C-尿素呼气试验在消化性溃疡并出血病人假阴性原因分析 [J] . 浙江临床医学, 2004, 6 (7) : 577. DOI: 10.3969/j.issn.1008-7664.2004.07.023.
- [20] 李舜, 张家云, 邓咏梅. ¹⁴C-尿素呼气试验在不同胃黏膜病变中的诊断价值及影响因素分析 [J] . 实用医学杂志, 2005, 21 (5) : 477-478. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2005.05.015.
- [21] 王醒, 高广周, 石峥, 等. 粪便幽门螺杆菌检测在上消化道溃疡出血患者中的价值 [J] . 世界最新医学信息文摘, 2019, 19 (25) : 165-166. DOI: 10.19613/j.cnki.1671-3141.2019.25.123.
- [22] PEITZ U, LEODOLTER A, KAHL S, et al. Antigen stool test for assessment of *Helicobacter pylori* infection in patients with upper gastrointestinal bleeding [J] . Aliment Pharmacol Ther, 2003, 17 (8) : 1075-1084. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01548.x.
- [23] VAN LEERDAM M E, VAN DER ENDE A, TEN KATE F J, et al. Lack of accuracy of the noninvasive *Helicobacter pylori* stool antigen test in patients with gastroduodenal ulcer bleeding [J] . Am J Gastroenterol, 2003, 98 (4) : 798-801. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07387.x.
- [24] LIN H J, LO W C, PERNG C L, et al. *Helicobacter pylori* stool antigen test in patients with bleeding peptic ulcers [J] . Helicobacter, 2004, 9 (6) : 663-668. DOI: 10.1111/j.1083-4389.2004.00276.x.
- [25] GISBERT J P, TRAPERO M, CALVET X, et al. Evaluation of three different tests for the detection of stool antigens to diagnose *Helicobacter pylori* infection in patients with upper gastrointestinal bleeding [J] . Aliment Pharmacol Ther, 2004, 19 (8) : 923-929. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.01932.x.
- [26] 于涛. 幽门螺杆菌粪便抗原检测卡的应用及质子泵抑制剂对其结果的影响 [D] . 广州: 中山大学, 2006.
- [27] 田金徽, 陈杰峰. 诊断试验系统评价 / Meta 分析指导手册 [M] . 北京: 中国医药科技出版社, 2015.
- [28] MALFERTHEINER P, MEGRAUD F, O'MORAIN C A, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the maastricht V/Florence consensus report [J] . Gut, 2017, 66 (1) : 6-30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288.
- [29] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 幽门螺杆菌感染基层诊疗指南 (2019 年) [J] . 中华全科医师杂志, 2020, 19 (5) : 397-402. DOI: 10.3760/cma.j.cn114798-20200223-00158. Chinese Medical Association, Chinese Medical Association Publishing House, Chinese Society of General Practice, et al. Guideline for primary care of *Helicobacter pylori* infection (2019) [J] . Chin J Gen Pract, 2020, 19 (5) : 397-402. DOI: 10.3760/cma.j.cn114798-20200223-00158.
- [30] 《中华内科杂志》编辑委员会,《中华医学杂志》编辑委员会,《中华消化杂志》编辑委员会, 等. 急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南 (2018 年, 杭州) [J] . 中华内科杂志, 2019, 58 (3) : 173-180. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2019.03.005. Chinese Journal of Internal Medicine, National Medical Journal of China, Chinese Journal of Digestion, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding (2018, Hangzhou) [J] . Chin J Intern Med, 2019, 58 (3) : 173-180. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2019.03.005.

(收稿日期: 2021-07-02; 修回日期: 2021-09-28)

(本文编辑: 贾萌萌)