

GeneXpert MTB/RIF对结核性脑膜炎诊断价值的Meta分析

庞宇 张芸 梁清涛 杨新婷 段鸿飞

101149 首都医科大学附属北京胸科医院 北京市结核病胸部肿瘤研究所科技处(庞宇), 结核科(张芸、梁清涛、杨新婷、段鸿飞)

通信作者: 段鸿飞, Email: duanhongfei@hotmail.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2022.06.008

【摘要】 目的 系统评价GeneXpert MTB/RIF在结核性脑膜炎诊断中的应用价值。方法 通过计算机检索PubMed、Ovid、Embase、Scopus、Web of Science、Cochrane Library及中国知网、维普数据库、万方数据库等国内外数据库,收集建库至2021年11月发表的与GeneXpert MTB/RIF诊断结核性脑膜炎相关的中英文文献。应用RevMan 5.3和Meta-Disc 1.4软件进行文献质量评价和Meta分析,计算汇总敏感度、特异度、阳性似然比(PLR)、阴性似然比(NLR)、诊断比值比(DOR),绘制汇总受试者工作特征(SROC)曲线并计算曲线下面积(AUC)。结果 共纳入28篇文献,共包含5 137例临床标本。Meta分析显示, GeneXpert MTB/RIF用于诊断结核性脑膜炎的汇总敏感度为0.412(95%CI: 0.392~0.431),特异度为0.967(95%CI: 0.961~0.973)。以临床综合诊断标准为诊断标准, GeneXpert MTB/RIF用于诊断结核性脑膜炎的汇总敏感度和特异度分别为0.362(95%CI: 0.340~0.384)、0.973(95%CI: 0.964~0.980);以结核分枝杆菌培养为标准, GeneXpert MTB/RIF诊断结核性脑膜炎的汇总敏感度和特异度分别为0.589(95%CI: 0.547~0.630)和0.961(95%CI: 0.950~0.970)。脑脊液离心处理后, GeneXpert MTB/RIF诊断结核性脑膜炎的汇总敏感度和特异度分别为0.431(95%CI: 0.405~0.456)、0.966(95%CI: 0.957~0.973)。HIV感染情况下, GeneXpert MTB/RIF诊断结核性脑膜炎的汇总敏感度为0.405(95%CI: 0.375~0.434),特异度为0.967(95%CI: 0.956~0.976)。结论 脑脊液经离心处理后, GeneXpert MTB/RIF检测对结核性脑膜炎有较高的诊断价值,可作为快速诊断结核性脑膜炎的有效方法。

【关键词】 结核; 脑膜炎; GeneXpert MTB/RIF; 诊断; Meta分析

基金项目: 北京市临床重点专科项目;北京市卫生和计划生育委员会北京市卫生与健康科技成果和适宜技术推广项目(2018-TG-43)

Meta-analysis of GeneXpert MTB/RIF in the diagnosis of tuberculous meningitis Pang Yu, Zhang Yun, Liang Qingtao, Yang Xinting, Duan Hongfei
Department of Science and Technology, Beijing Chest Hospital, Capital Medical University, Beijing 101149, China (Pang Y); Department of Tuberculosis, Beijing Chest Hospital, Capital Medical University, Beijing 101149, China (Zhang Y, Liang QT, Yang XT, Duan HF)
Corresponding author: Duan Hongfei, Email: duanhongfei@hotmail.com

【Abstract】 Objective To systematically investigate the diagnostic value of GeneXpert MTB/RIF essays in cerebrospinal fluid for tuberculous meningitis. **Methods** Relevant Chinese and English publications from the establishment of the database up to November 2021 about the diagnostic accuracy of GeneXpert MTB/RIF essays to tuberculous meningitis were searched in Pubmed, OVID, Embase, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, CNKI, VIP and Wanfang databases. Then RevMan 5.3 and Meta-Disc 1.4 software were used to assess the quality of studies and conduct statistical analysis respectively. Sensitivity, specificity, positive likelihood ratio(PLR), negative likelihood ratio(NLR) and diagnostic odds of ratio(DOR) were pooled. Summary receiver operating characteristic(SROC) curves and area under the curve(AUC) were calculated. **Results** A total of 28 articles were recruited, including 5 137 specimens from clinical patients. Meta-analysis showed that the pooled sensitivity and specificity of GeneXpert MTB/RIF essays for diagnosing tuberculous meningitis is 0.412(95%CI: 0.392-0.431) and 0.967(95%CI: 0.961-0.973) respectively. When using composite reference standard

as the diagnostic standard, the pooled sensitivity and specificity is 0.362 (95%CI: 0.340–0.384) and 0.973 (95%CI: 0.964–0.980). When using the culture of mycobacterium tuberculosis as the standard, the pooled sensitivity and specificity is 0.589 (95%CI: 0.547–0.630) and 0.961 (95%CI: 0.950–0.970). After centrifugation of cerebrospinal fluid, the pooled sensitivity and specificity is 0.431 (95%CI: 0.405–0.456) and 0.966 (95%CI: 0.957–0.973). In the case of HIV infection, the pooled sensitivity and specificity is 0.405 (95%CI: 0.375–0.434) and 0.967 (95%CI: 0.956–0.976). **Conclusions** GeneXpert MTB/RIF essays plays a valuable value in the diagnosis of tuberculous meningitis if the cerebrospinal fluid is centrifuged. It is recommended to diagnose tuberculous meningitis by using GeneXpert MTB/RIF essays in cerebrospinal fluid.

【Key words】 Tuberculosis; Meningitis; GeneXpert MTB/RIF; Diagnosis; Meta-analysis

Fund programs: Beijing Key Clinical Specialty Project; Beijing Municipal Health Commission New Achievement and Technology Popularization Project (2018-TG-43)

结核性脑膜炎(tuberculous meningitis, TBM)是由结核分枝杆菌感染引起的脑脊膜非化脓性炎症性疾病。TBM的发病率虽仅占有结核病的1%,但其病死率高,为13%~72%^[1],是中枢神经系统结核病最严重的并发症^[2]。研究表明,TBM早期诊断和治疗与其预后密切相关,早期抗结核治疗能明显改善患者预后^[3]。因此,早期诊断TBM对患者预后至关重要。目前,TBM确诊的金标准仍是在脑脊液中找到或培养出结核分枝杆菌^[4]。由于脑脊液细菌含量低下,常规萋-尼染色涂片和培养方法在TBM患者中检出结核分枝杆菌的敏感度较低,较难满足TBM早期确诊的需求。

利福平耐药实时荧光定量核酸扩增检测技术(GeneXpert MTB/RIF)是一种巢式实时荧光定量PCR方法,能快速诊断结核病和检测利福平耐药^[5]。目前GeneXpert MTB/RIF技术已被WHO组织推荐用于肺结核和肺外结核病的诊断^[6]。由于TBM的发病率较低, GeneXpert MTB/RIF检测方法在TBM诊断中的灵敏度和特异度尚缺乏大样本循证医学证据,不同研究报道的敏感性和特异性差别较大。因此,本研究检索近年国内外发表关于GeneXpert MTB/RIF技术早期诊断TBM的相关文献,然后通过Meta分析评价GeneXpert MTB/RIF技术在TBM早期诊断中的价值,为合理评估TBM诊断的准确性提供依据。

一、资料与方法

1. 文献检索策略:通过计算机检索建库至2021年11月国外PubMed、Ovid、Embase、Scopus、Web of Science、Cochrane Library数据库以及国内中国知网、维普数据库、万方数据库等数据库中发表的关于GeneXpert MTB/RIF技术对TBM早期诊断价值进行评估的相关文献,并对纳入文献的参考文献进行扩大检索。检索词为“Xpert MTB/RIF、Tuberculous meningitis、Central nervous system、结核性脑膜炎”。以PubMed为例,检索策略为1# GeneXpert MTB/RIF, 2# Tuberculous meningitis, 3# Central nervous system,

#1 AND #2 OR #3。

2. 文献纳入与排除标准:(1)纳入标准。①研究类型:关于GeneXpert MTB/RIF检测对TBM早期诊断价值的研究;②研究方法:队列研究、回顾性研究、横断面研究;③研究对象:通过临床综合诊断标准(composite reference standard, CRS)高度疑似TBM患者或萋-尼染色涂片、培养方法找到结核分枝杆菌确诊TBM患者;④对照组:其他脑膜炎患者;⑤年龄:成人或儿童(<18岁);⑥提取诊断试验四格表数据:真阳性值(TP)、假阳性值(FP)、假阴性值(FN)、真阴性值(TN);⑦研究样本量:样本量 ≥ 15 例;⑧文献语种为中文和英文。(2)排除标准。①重复发表文献(仅纳入1篇);②动物实验;③摘要、综述、评述、病例报告、会议论文;④四格表数据不全或无法提取原始数据;(3)TBM诊断标准。通过Marais方法将TBM分为:①明确诊断TBM,通过萋-尼染色涂片和培养方法在脑脊液中找到结核分枝杆菌;②高度疑似诊断TBM,综合临床表现、脑脊液表现、影像学表现等,通过Marais评分,患者分数 ≥ 12 分或 ≥ 10 分(无法进行影像学检查时)。

3. 数据提取和文献质量评价:由2名研究者根据文献纳入和排除标准独立进行文献检索、筛选及数据提取。提取的文献数据包括作者、样本量、诊断标准、四格表数据、发表年份、脑脊液留取方法及检测样本量,然后由2名研究者独立通过RevMan 5.3软件根据诊断精确性研究的质量鉴定(Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies, QUADAS-2)评价系统进行文献质量评价和交叉核对。QUADAS-2中规定各种条目均以“是”“否”或“不清楚”进行评价,若遇到分歧通过讨论决定。

4. 统计学方法:通过Meta-Disc 1.4软件分析提取四格表数据,最终计算出纳入研究合并的敏感度、特异度、阳性似然比(PLR)、阴性似然比(NLR)、诊断OR值(DOR)及95%可信区间(95%CI),并绘制汇总受试者工作特征(summary receiver operating

characteristic, SROC) 曲线, 计算曲线下面积(area under the curve, AUC) 及 Q^* 统计量, 从而评价诊断准确率。各研究结果间的异质性通过森林图法, 并结合 I^2 定量及 χ^2 检验进行分析(检验水准 $\alpha = 0.1$), 从而判断异质性情况($P > 0.05$ 无异质性, $P \leq 0.05$ 存在异质性)。若各研究结果间无统计学异质性, 采用固定效应模型进行 Meta 分析; 若各研究结果间存在统计学异质性, 则进一步分析异质性来源, 并在排除明显临床异质性影响后, 采用随机效应模型进行 Meta 分析, 同时明显的临床异质性采用亚组分析方法进行处理。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 文献检索结果: 共检索出 297 篇文献(中文文献 189 篇, 英文文献 108 篇), 最终根据纳入和排除标准纳入符合标准的 28 篇文献^[7-34] 进行 Meta 分析, 其中 6 篇中文文献, 22 篇英文文献。文献筛选流程图见图 1。

2. 纳入文献的基本特征: 28 个研究中包含 5 137 例样本, 其中 TBM 患者 2 266 例, 非 TBM 患者 2 871 例。纳入研究的文献发表年份为 2013—2021 年, 研究对象来自 8 个国家或地区, 其中 25 个研究以 CRS 作为 TBM 诊断的参考标准, 其他 3 个研究则以结核分枝杆菌培养为参考标准。15 个研究中脑脊液被离心, 11 个研究中脑脊液未被离心, 2 个研究脑脊液处理不详, 脑脊液检测容量为 0.5 ~ 5 ml。10 个研究中包含了 HIV 患者, 11 个研究中不包含 HIV 患者, 7 个研究中 HIV 感染情况不详。见表 1。本研究纳入文献的 QUADAS-2 评分均 ≥ 9 分, 表明纳入研究质量较高。

3. GeneXpert MTB/RIF 对 TBM 的诊断价值: (1) 异质性分析。对纳入的 28 个研究之间的异质性进行分析, 结果显示 GeneXpert MTB/RIF 诊断 TBM 的敏感度、特异度、 PLR 及 NLR 的 I^2 均 $> 50\%$ (均 $P < 0.001$), 见表 2。绘制的 SROC 曲线未发现呈“肩臂”状分布, 提示研究之间存在除阈值效应外的异质性, 对 GeneXpert MTB/RIF 诊断 TBM 的敏感度、特异度、 PLR 及 NLR 均应采用随机效应模型进行 Meta 分析。(2) 诊断价值参数汇总分析。GeneXpert MTB/RIF 诊断 TBM 的数据以随机效应模型进行合并, 结果显示汇总敏感度为 0.412 (95%CI: 0.392 ~ 0.431), 特异度为 0.967 (95%CI: 0.961 ~ 0.973), PLR 为 15.659 (95%CI: 10.203 ~ 24.034), NLR 为 0.537 (95%CI: 0.466 ~ 0.619), DOR 为 33.296 (95%CI: 22.271 ~ 49.778)。见图 2。(3) SROC 分析。绘制 GeneXpert MTB/RIF 诊断 TBM 价值的 SROC 曲线, 结果显示 SROC 的 AUC 为 0.898, Q^* 为 0.829, 见图 3。

4. GeneXpert MTB/RIF 在不同诊断标准下对 TBM 的诊断价值: 28 篇文献中有 25 篇以 CRS 为诊断标准, 而且 11 篇文献报道了以改良罗氏或 BACTEC MGIT 960 培养结果为诊断标准。本研究按照诊断标准不同分为 CRS 组和培养组, 分别进行 Meta 分析, 显示各研究的敏感度、特异度、 PLR 、 NLR 、 DOR 均存在异质性, 采用随机效应模型进行合并。Meta 分析结果显示, 以培养为诊断标准时, GeneXpert MTB/RIF 诊断 TBM 汇总的敏感度为 0.589 (95%CI: 0.547 ~ 0.630), 特异度为 0.961 (95%CI: 0.950 ~ 0.970), PLR 为 17.940 (95%CI: 8.082 ~ 39.825), NLR 为 0.379 (95%CI: 0.231 ~ 0.622), DOR 为 44.244 (95%CI:

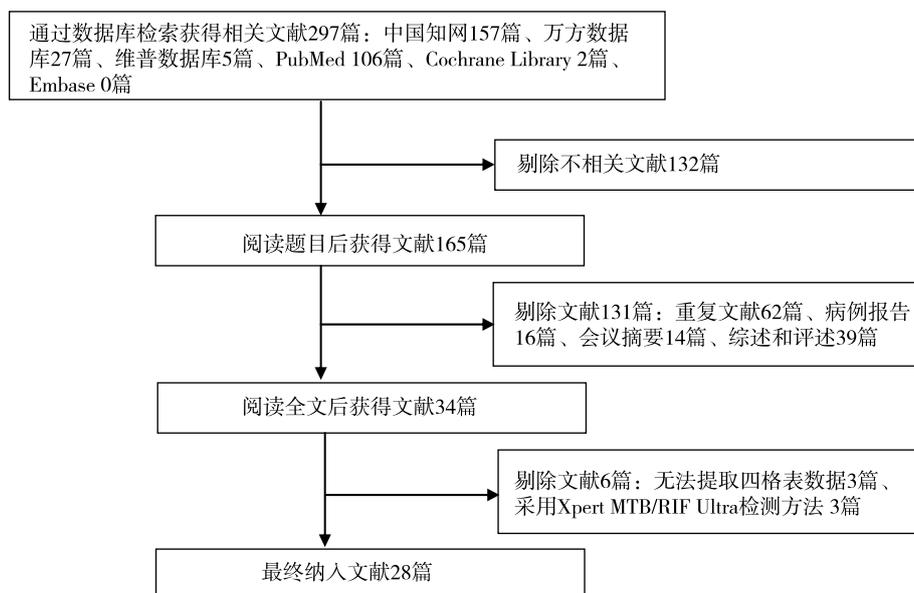


图1 文献筛选流程图

表1 GeneXpert 技术诊断TBM的28篇纳入文献的基本特征

纳入文献	发表年份	TBM/非TBM(例)	诊断标准	TP	FP	FN	TN	国家/地区	离心	HIV感染
Patel 等 ^[7]	2013	54/65	培养	36	4	18	61	南非	否	有
Patel 等 ^[7]	2013	27/19	培养	22	1	5	18	南非	是	有
Patel 等 ^[7]	2013	106/65	CRS	38	4	58	61	南非	否	有
Patel 等 ^[7]	2013	34/19	CRS	22	1	12	18	南非	是	有
Nhu 等 ^[8]	2014	182/197	培养	108	1	74	196	越南	是	有
Solomons 等 ^[9]	2015	55/46	CRS	14	0	41	46	南非	是	有
Solomons 等 ^[9]	2015	55/46	培养	5	0	50	46	南非	是	有
Cox 等 ^[10]	2015	14/69	CRS	12	9	2	60	东非	否	有
Bahr 等 ^[11]	2015	18/89	CRS	5	0	13	89	东非	否	有
Bahr 等 ^[11]	2015	18/77	CRS	13	0	5	77	东非	是	有
Pink 等 ^[12]	2016	37/703	培养	20	13	17	690	英国	是	不详
Bhatia 等 ^[13]	2016	34/21	CRS	13	0	21	21	印度	否	无
Rufai 等 ^[14]	2017	49/215	培养	27	11	22	201	印度	否	无
Bahr 等 ^[15]	2018	23/106	CRS	10	0	13	106	东非	是	有
Bahr 等 ^[15]	2018	10/119	培养	6	4	4	115	东非	是	有
Metcalf 等 ^[16]	2018	30/7	CRS	7	0	23	7	秘鲁	是	有
Metcalf 等 ^[16]	2018	7/30	培养	6	1	1	29	东非	是	有
Heemskerck 等 ^[17]	2018	379/223	CRS	95	0	284	223	印度尼西亚	是	有
Sharma 等 ^[18]	2018	180/45	CRS	91	0	89	45	印度	是	不详
Sharma 等 ^[18]	2018	80/145	培养	61	30	19	115	印度	是	不详
A 等 ^[19]	2019	28/217	CRS	6	0	13	217	印度	否	无
Sharma 等 ^[20]	2020	75/30	CRS	21	0	54	30	印度	否	不详
Sharma 等 ^[20]	2020	27/78	培养	15	0	12	78	印度	否	不详
Donovan 等 ^[21]	2020	53/49	CRS	21	0	32	49	越南	是	有
de Almeida 等 ^[22]	2020	203/110	CRS	13	2	190	108	巴西	否	不详
Cresswell 等 ^[23]	2020	45/141	CRS	25	20	20	121	东非	是	有
Huang 等 ^[24]	2021	76/45	CRS	21	0	55	45	中国	否	无
Huang 等 ^[24]	2021	27/45	培养	21	0	6	45	中国	否	无
Sun 等 ^[25]	2021	134/29	CRS	63	0	71	29	中国	是	无
Yu 等 ^[26]	2021	23/14	CRS	8	0	15	14	中国	不详	不详
Ajbani 等 ^[27]	2021	53/47	CRS	23	0	30	47	印度	不详	不详
Rai 等 ^[28]	2021	31/24	CRS	8	1	23	23	印度	是	不详
范秀博等 ^[29]	2017	77/20	CRS	14	0	63	20	中国	否	无
刘锐等 ^[30]	2017	65/65	CRS	28	0	37	65	中国	否	无
金慧芳和刘鑫 ^[31]	2018	86/32	CRS	60	0	26	32	中国	否	无
吴小慧等 ^[32]	2018	51/73	CRS	13	0	38	73	中国	是	无
冉燕等 ^[33]	2020	60/20	CRS	32	0	28	20	中国	是	无
黄波和周娜 ^[34]	2021	47/73	CRS	40	9	7	64	中国	否	无

注: TBM 结核性脑膜炎; CRS 综合诊断标准; TP 真阳性值; FP 假阳性值; FN 假阴性值; TN 真阴性值; HIV 人类免疫缺陷病毒

22.434 ~ 87.257), SROC 的 AUC 为 0.852($Q^*=0.783$)。以 CRS 为诊断标准时, GeneXpert MTB/RIF 诊断 TBM 汇总的敏感度为 0.362(95%CI: 0.340 ~ 0.384), 特异度为 0.973(95%CI: 0.964 ~ 0.980), PLR 为 15.057(95%CI: 8.554 ~ 26.504), NLR 为 0.592(95%CI: 0.513 ~ 0.683), DOR 为 30.424(95%CI: 17.386 ~ 53.238), SROC 的 AUC 为 0.894($Q^*=0.825$)。见表 3。

5. GeneXpert MTB/RIF 在不同脑脊液处理方式下对 TBM 的诊断价值: 28 篇文献中 15 篇脑脊液被

离心, 11 篇脑脊液未被离心。根据脑脊液是否被离心分为离心组和非离心组, 分别进行 Meta 分析。研究间的敏感度、特异度、 PLR 、 NLR 、 DOR 均存在异质性, 采用随机效应模型进行合并。Meta 分析结果显示, 脑脊液离心处理后, GeneXpert MTB/RIF 诊断 TBM 的敏感度为 0.431(95%CI: 0.405 ~ 0.456), 特异度为 0.966(95%CI: 0.957 ~ 0.973), PLR 为 19.016(95%CI: 9.337 ~ 38.726), NLR 为 0.540(95%CI: 0.455 ~ 0.641), DOR 为 39.034(95%CI: 20.618 ~ 73.900), SROC 的

表2 GeneXpert 技术对结核性脑膜炎诊断价值的 Meta 分析

项目	95%CI	I ² 值(%)	χ ² 值	P值
敏感度	0.392 ~ 0.431	91.9	358.61	< 0.001
特异度	0.961 ~ 0.973	80.3	147.57	< 0.001
PLR	10.203 ~ 24.034	63.1	78.50	< 0.001
NLR	0.466 ~ 0.619	95.2	598.08	< 0.001

注: PLR 阳性似然比; NLR 阴性似然比

AUC为0.847(Q*=0.778)。当脑脊液未经过离心处理时, GeneXpert MTB/RIF 诊断TBM的敏感度为0.383(95%CI: 0.352 ~ 0.414), 特异度为0.968(95%CI: 0.957 ~ 0.977), PLR为10.603(95%CI: 6.937 ~ 16.208), NLR为0.516(95%CI: 0.387 ~ 0.687), DOR为28.636(95%CI: 16.812 ~ 48.775), SROC的AUC为0.926(Q*=0.860)。见表4。

6. GeneXpert MTB/RIF在HIV感染背景下对TBM的诊断价值: 28篇文献中10篇包含HIV患者, 11篇不包含HIV患者, 7篇HIV感染情况不详。本研究按照HIV感染状态分为HIV组和非HIV组, 分别进行Meta分析。研究间的敏感度、特异度、PLR、NLR、DOR均存在异质性, 采用随机效应模型进行合并。Meta分析结果显示, HIV组GeneXpert MTB/RIF诊断TBM的敏感度为0.405(95%CI: 0.375 ~ 0.434), 特异度为0.967(95%CI: 0.956 ~ 0.976), PLR为16.246(95%CI: 8.301 ~ 31.795), NLR为0.533(95%CI: 0.435 ~ 0.653), DOR为38.478(95%CI: 19.227 ~ 77.003), SROC的AUC为0.884(Q*=814); 非HIV组GeneXpert MTB/RIF诊断

TBM的敏感度为0.466(95%CI: 0.429 ~ 0.503), 特异度为0.977(95%CI: 0.964 ~ 0.986), PLR为15.578(95%CI: 8.439 ~ 28.756), NLR为0.525(95%CI: 0.424 ~ 0.651), DOR为36.992(95%CI: 21.784 ~ 62.817), SROC的AUC为0.913(Q*=0.845)。见表5。

7. Meta回归分析: 通过QUADAS-2评估28篇纳入文献质量, 显示20篇文献质量较高(QUADAS-2评分≥11分); 通过Deek's漏斗图和不对称检验评价纳入文献的发表偏倚, Deek's漏斗图显示分布较为对称, 且P>0.10, 提示纳入的研究无明显发表偏倚。

讨论 TBM是最常见的中枢性神经系统疾病, 若诊断不及时常会延误抗结核治疗时机, 导致机体留下严重的神经后遗症^[1]。脑脊液或脑脊髓组织中查到结核分枝杆菌是TBM确诊的金标准^[4]。但由于患者脑脊液样本中结核分枝杆菌含菌量较低, 脑组织或脑脊液中结核分枝杆菌培养敏感度仅为30%^[35]。而目前临床上广泛应用的评分系统存在假阳性和假阴性的问题, 因此, TBM诊断仍是世界性的难题, 需要新的、更准确的方法协助诊断。GeneXpert MTB/RIF技术在肺结核诊断中有较高的敏感度和特异度, 成为诊断肺结核的确诊依据。但其在TBM诊断中的灵敏度差异较大, 并且多数研究样本量较小。本研究对纳入的28篇文献进行Meta分析, 结果显示GeneXpert MTB/RIF对TBM诊断的特异性高达0.967, 敏感度为0.412。但如将脑脊液样本进行离心处理, 可增加其敏感度(增加约0.048)。

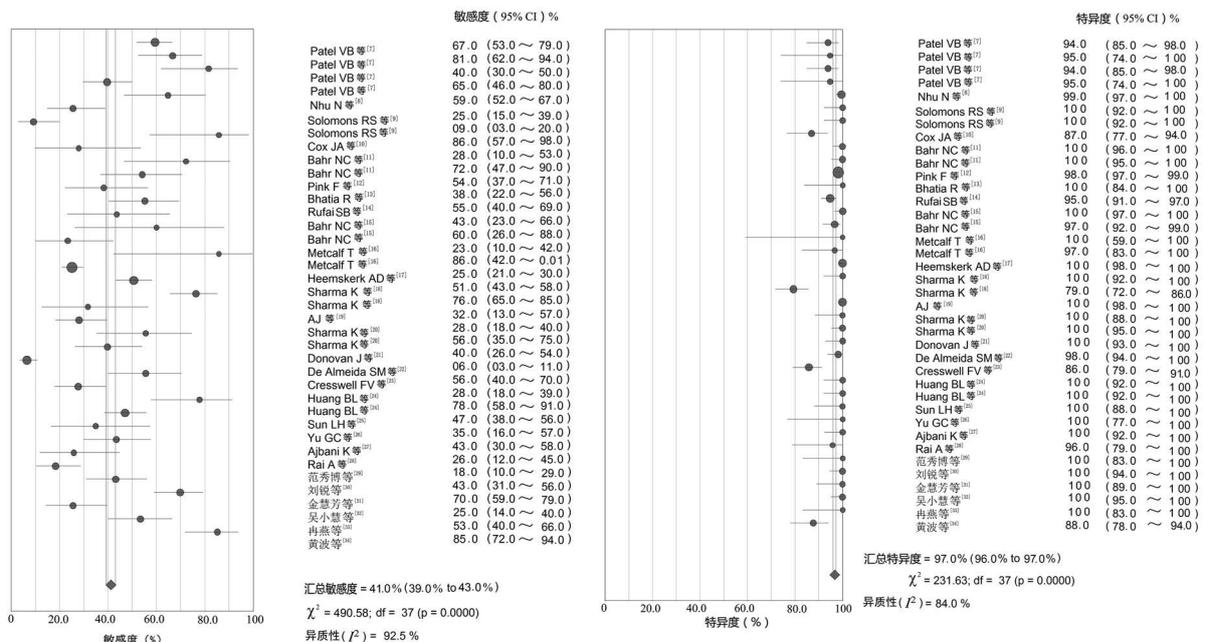


图2 GeneXpert MTB/RIF 诊断结核性脑膜炎的敏感度和特异度森林图

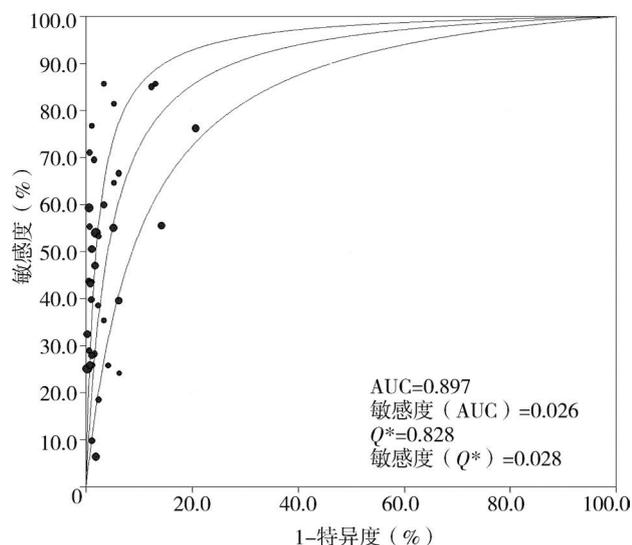


图3 GeneXpert MTB/RIF 诊断结核性脑膜炎的汇总受试者工作特征曲线

表3 不同诊断标准下 GeneXpert MTB/RIF 对结核性脑膜炎诊断价值的 Meta 分析

组别	95%CI	I ² 值(%)	χ ² 值	P值
培养组				
灵敏度	0.547 ~ 0.630	88.4	86.52	< 0.001
特异度	0.950 ~ 0.970	88.9	90.47	< 0.001
PLR	8.082 ~ 39.825	84.1	62.83	< 0.001
NLR	0.231 ~ 0.622	94.7	279.41	< 0.001
DOR	22.434 ~ 87.257	57.5	23.50	< 0.001
CRS 组				
灵敏度	0.340 ~ 0.384	92.6	310.05	< 0.001
特异度	0.964 ~ 0.980	82.7	133.11	< 0.001
PLR	8.554 ~ 26.504	59.4	56.63	< 0.001
NLR	0.513 ~ 0.683	94.7	434.08	< 0.001
DOR	17.386 ~ 53.238	37.4	36.73	< 0.001

注: PLR 阳性似然比; NLR 阴性似然比; DOR 诊断OR值; CRS 综合诊断标准

GeneXpert MTB/RIF 技术是以实时定量半巢式 PCR 为基础, 通过检测 RpoB 基因可在 2 h 内自动完成结核分枝杆菌 DNA 和利福平耐药检测^[5]。目前 GeneXpert MTB/RIF 技术已被广泛应用到肺结核和肺外结核病的诊断。2014 年 WHO 推荐将 GeneXpert MTB/RIF 技术作为 TBM 初次检测的优先手段^[36]。但目前研究显示 GeneXpert MTB/RIF 对 TBM 诊断的敏感度差异较大(23% ~ 52%)。因此, 本研究通过文献检索纳入 28 篇相关文献进行 Meta 分析, 结果显示 GeneXpert MTB/RIF 诊断结核性脑膜炎的敏感度为 0.412(95%CI: 0.392 ~ 0.431), 特异度为 0.967(95%CI: 0.961 ~ 0.973), SROC 的 AUC 为 0.898。提示

表4 脑脊液离心与非离心方式下 GeneXpert MTB/RIF 对结核性脑膜炎诊断价值的 Meta 分析

组别	95%CI	I ² 值(%)	χ ² 值	P值
离心组				
灵敏度	0.405 ~ 0.456	91.0	212.15	< 0.001
特异度	0.957 ~ 0.973	87.8	155.65	< 0.001
PLR	9.337 ~ 38.726	80.8	99.01	< 0.001
NLR	0.455 ~ 0.641	93.0	272.48	< 0.001
DOR	20.618 ~ 73.900	55.3	42.48	< 0.001
非离心组				
灵敏度	0.352 ~ 0.414	94.5	272.34	< 0.001
特异度	0.957 ~ 0.977	79.1	71.77	< 0.001
PLR	6.937 ~ 16.208	29.9	21.43	< 0.001
NLR	0.387 ~ 0.687	97.3	550.92	< 0.001
DOR	6.812 ~ 48.775	26.7	20.47	< 0.001

注: PLR 阳性似然比; NLR 阴性似然比; DOR 诊断OR值

表5 不同 HIV 感染情况下 GeneXpert MTB/RIF 对结核性脑膜炎诊断价值的 Meta 分析

组别	95%CI	I ² 值(%)	χ ² 值	P值
HIV 组				
灵敏度	0.375 ~ 0.434	91.0	177.99	< 0.001
特异度	0.956 ~ 0.976	83.2	95.05	< 0.001
PLR	8.301 ~ 31.795	70.6	54.44	< 0.001
NLR	0.435 ~ 0.653	93.1	231.31	< 0.001
DOR	19.227 ~ 77.003	53.3	34.24	< 0.001
非 HIV 组				
灵敏度	0.429 ~ 0.503	94.5	272.34	< 0.001
特异度	0.964 ~ 0.986	77.4	48.57	< 0.001
PLR	8.439 ~ 28.756	27.0	15.07	< 0.001
NLR	0.424 ~ 0.651	90.7	117.71	< 0.001
DOR	21.784 ~ 62.817	54.4	37.67	< 0.001

注: HIV 人类免疫缺陷病毒; PLR 阳性似然比; NLR 阴性似然比; DOR 诊断OR值

GeneXpert MTB/RIF 对 TBM 的检出率较高, 但其如为阴性排除 TBM 的概率为 53.7%, 仍有 46.3% 的患者被漏诊。综合上述结果说明 GeneXpert MTB/RIF 对 TBM 的阳性预测值较高, 但如果汇报阴性, 则不能轻易排除 TBM, 仍需要结合临床表现、脑脊液检查、影像特点和肺外结核的证据, 综合判断 TBM 诊断的可能性。

TBM 的确诊仍是以结核分枝杆菌培养为依据, 但其培养阳性率低、时间长, 而 TBM 属于内科急诊, 对疑似 TBM 的患者需尽早启动抗结核治疗。临床上常综合临床表现、脑脊液表现、影像学表现等 CRS 早期诊断 TBM, 及时给予抗结核治疗, 防止各种神经系统并发症发生^[35]。为此, 本研究根据 TBM 诊断标准将患者分为培养组和 CRS

组,进行亚组 Meta 分析,结果显示当以 CRS 为诊断标准时, GeneXpert MTB/RIF 诊断 TBM 的敏感度为 0.362(95%CI: 0.340 ~ 0.384), 特异度为 0.973(95%CI: 0.964 ~ 0.980)。以培养为诊断标准时, 敏感度为 0.589(95%CI: 0.547 ~ 0.630), 特异度为 0.961(95%CI: 0.950 ~ 0.970)。这些结果提示以培养为诊断标准时 GeneXpert MTB/RIF 诊断 TBM 敏感度较以 CRS 为标准时敏感度升高, 约升高 22.7%, 而且其诊断 TBM 敏感度与传统培养法敏感度(30% ~ 60%) 基本相近, 与 GeneXpert MTB/RIF 在骨关节结核等其他肺外结核病诊断中的敏感度相差甚远, 可能因为多数患者脑脊液中结核菌数量较少, 低于 GeneXpert MTB/RIF 的检测下限^[37]。尽管如此, GeneXpert MTB/RIF 技术具有检测时间短优势, 而 TBM 的诊断迫切需要快速的诊断方法, GeneXpert MTB/RIF 技术对 TBM 诊断还是具有较大潜在价值。因此, WHO 推荐对于疑似 TBM 患者应该优先考虑检测脑脊液 GeneXpert MTB/RIF, 尤其对于脑脊液样本较少情况下。

随着 GeneXpert MTB/RIF 技术在 TBM 诊断中逐渐广泛应用, 越来越多文献报道脑脊液经过离心处理后能有效提高 GeneXpert MTB/RIF 诊断 TBM 阳性率^[7]。本研究根据文献中脑脊液是否离心, 将 TBM 患者分为离心组和非离心组进行 Meta 分析, 结果发现离心组 GeneXpert MTB/RIF 诊断 TBM 的敏感度(0.431) 较非离心组(0.383) 提高 4.8%。可能与离心后结核分枝杆菌沉淀到瓶底, 更容易检测有关。这些结果提示脑脊液经离心处理后再进行 GeneXpert MTB/RIF 检测能提高 TBM 的诊断率。

随着 HIV 感染患者增加, 合并 HIV 感染的 TBM 患者也逐年增加。相关文献报道 GeneXpert MTB/RIF 诊断合并 HIV 感染的 TBM 敏感度明显增加^[9]。本研究根据 TBM 患者是否合并 HIV 感染, 分为 HIV 组和非 HIV 组进行 Meta 分析, 结果显示 HIV 组敏感度为 0.405(95%CI: 0.375 ~ 0.434), 非 HIV 组敏感度为 0.466(95%CI: 0.429 ~ 0.503)。而国外多数研究报告, 在 HIV 感染者中应用此技术的敏感性显著升高。本研究结果与此前报道不一致, 可能与非 HIV 组文献主要来自中国有关。关于 HIV 感染是否影响 GeneXpert MTB/RIF 诊断 TBM 的阳性率, 仍需要大量文献进一步验证。

综上所述, 本研究证实了 GeneXpert MTB/RIF 技术对 TBM 有较好的诊断价值, 脑脊液离心处理后可增加其诊断 TBM 的阳性率。但本研究尚存在不足之处: (1) 仅纳入中文和英文文献; (2) 未将 GeneXpert MTB/RIF 的二代技术 Xpert Ultra 包括在

内, 而已有相关文献报道 Xpert Ultra 的诊断敏感度明显高于 GeneXpert; (3) 未按 HIV 感染患者占比进行详细 Meta 分析; (4) 未分析送检脑脊液的量对 GeneXpert MTB/RIF 诊断敏感性的影响。因此, 临床上仍需开展更多研究来验证 GeneXpert MTB/RIF 技术对 TBM 的诊断价值。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 研究设计为庞宇、段鸿飞, 研究实施为庞宇、张芸、梁清涛、杨新婷, 数据收集、论文撰写为庞宇、张芸, 论文修订、审核为段鸿飞

参 考 文 献

- [1] Jain SK, Tobin DM, Tucker EW, et al. Tuberculous meningitis: a roadmap for advancing basic and translational research[J]. Nat Immunol, 2018, 19(6): 521-525. DOI: 10.1038/s41590-018-0119-x.
- [2] Donovan J, Figaji A, Imran D, et al. The neurocritical care of tuberculous meningitis[J]. Lancet Neurol, 2019, 18(8): 771-783. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30154-1.
- [3] Thwaites GE, Van Toorn R, Schoeman J. Tuberculous meningitis: more questions, still too few answers[J]. Lancet Neurol, 2013, 12(10): 999-1010. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70168-6.
- [4] Caws M, Dang TM, Torok E, et al. Evaluation of the MODS culture technique for the diagnosis of tuberculous meningitis[J]. PLoS One, 2007, 2(11): e1173. DOI: 10.1371/journal.pone.0001173.
- [5] Boehme CC, Nabeta P, Hilleman D, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance[J]. N Engl J Med, 2010, 363(11): 1005-1015. DOI: 10.1056/NEJMoa0907847.
- [6] World Health Organization. The use of the Xpert Mtb/RIF assay for the detection of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults and children[M]. Geneva: World Health Organization, 2013.
- [7] Patel VB, Theron G, Lenders L, et al. Diagnostic accuracy of quantitative PCR (Xpert MTB/RIF) for tuberculous meningitis in a high burden setting: a prospective study[J]. PLoS Med, 2013, 10(10): e1001536. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001536.
- [8] Nhu NT, Heemskerk D, Thu do DA, et al. Evaluation of GeneXpert MTB/RIF for diagnosis of tuberculous meningitis[J]. J Clin Microbiol, 2014, 52(1): 226-233. DOI: 10.1128/JCM.01834-13.
- [9] Solomons RS, Visser DH, Friedrich SO, et al. Improved diagnosis of childhood tuberculous meningitis using more than one nucleic acid amplification test[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2015, 19(1): 74-80. DOI: 10.5588/ijtld.14.0394.
- [10] Cox JA, Lukande RL, Kalungi S, et al. Accuracy of lipoarabinomannan and Xpert MTB/RIF testing in cerebrospinal fluid to diagnose tuberculous meningitis in an autopsy cohort of HIV-infected adults[J]. J Clin Microbiol, 2015, 53(8): 2667-2673. DOI: 10.1128/JCM.00624-15.
- [11] Bahr NC, Tugume L, Rajasingham R, et al. Improved diagnostic sensitivity for tuberculous meningitis with Xpert® MTB/RIF of centrifuged CSF[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2015, 19(10): 1209-1215. DOI: 10.5588/ijtld.15.0253.
- [12] Pink F, Brown TJ, Kranzer K, et al. Evaluation of Xpert MTB/RIF for detection of mycobacterium tuberculosis in cerebrospinal

- fluid [J]. *J Clin Microbiol*, 2016, 54(3): 809-811. DOI: 10.1128/JCM.02806-15.
- [13] Bhatia R, Dayal R, Jindal S, et al. GeneXpert for diagnosis of tubercular meningitis [J]. *Indian J Pediatr*, 2016, 83(11): 1353-1355. DOI: 10.1007/s12098-016-2096-0.
- [14] Rufai SB, Singh A, Singh J, et al. Diagnostic usefulness of Xpert MTB/RIF assay for detection of tuberculous meningitis using cerebrospinal fluid [J]. *J Infect*, 2017, 75(2): 125-131. DOI: 10.1016/j.jinf.2017.04.010.
- [15] Bahr NC, Nuwagira E, Evans EE, et al. Diagnostic accuracy of Xpert MTB/RIF Ultra for tuberculous meningitis in HIV-infected adults: a prospective cohort study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2018, 18(1): 68-75. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30474-7.
- [16] Metcalf T, Soria J, Montano SM, et al. Evaluation of the GeneXpert MTB/RIF in patients with presumptive tuberculous meningitis [J]. *PLoS One*, 2018, 13(6): e0198695. DOI: 10.1371/journal.pone.0198695.
- [17] Heemskerk AD, Donovan J, Thu D, et al. Improving the microbiological diagnosis of tuberculous meningitis: a prospective, international, multicentre comparison of conventional and modified Ziehl-Neelsen stain, GeneXpert, and culture of cerebrospinal fluid [J]. *J Infect*, 2018, 77(6): 509-515. DOI: 10.1016/j.jinf.2018.09.003.
- [18] Sharma K, Sharma M, Chaudhary L, et al. Comparative evaluation of Xpert MTB/RIF assay with multiplex polymerase chain reaction for the diagnosis of tuberculous meningitis [J]. *Tuberculosis (Edinb)*, 2018, 113: 38-42. DOI: 10.1016/j.tube.2018.09.002.
- [19] A J, Ratageri VH, Illalu S, et al. The utility of CSF Xpert MTB/RIF in diagnosis of tubercular meningitis in children [J]. *Indian J Pediatr*, 2019, 86(12): 1089-1093. DOI: 10.1007/s12098-019-03032-0.
- [20] Sharma K, Sharma M, Shree R, et al. Xpert MTB/RIF ultra for the diagnosis of tuberculous meningitis: a diagnostic accuracy study from India [J]. *Tuberculosis (Edinb)*, 2020, 125: 101990. DOI: 10.1016/j.tube.2020.101990.
- [21] Donovan J, Thu D, Phu NH, et al. Xpert MTB/RIF Ultra versus Xpert MTB/RIF for the diagnosis of tuberculous meningitis: a prospective, randomised, diagnostic accuracy study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2020, 20(3): 299-307. DOI: 10.1016/S1473-3099(19)30649-8.
- [22] de Almeida SM, Kussen G, Cogo L, et al. Diagnostic characteristics of Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of tuberculous meningitis and rifampicin resistance in Southern Brazil [J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2020, 78(11): 700-707. DOI: 10.1590/0004-282X20200067.
- [23] Cresswell FV, Tugume L, Bahr NC, et al. Xpert MTB/RIF Ultra for the diagnosis of HIV-associated tuberculous meningitis: a prospective validation study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2020, 20(3): 308-317. DOI: 10.1016/S1473-3099(19)30550-X.
- [24] Huang M, Wang G, Sun Q, et al. Diagnostic accuracy of Xpert MTB/RIF Ultra for tuberculous meningitis in a clinical practice setting of China [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2021, 100(1): 115306. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2020.115306.
- [25] Sun L, Yao L, Fu G, et al. A comparison of the accuracy of the CapitalBio Mycobacterium real-time polymerase chain reaction and the Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of tuberculous meningitis [J]. *Int J Infect Dis*, 2021, 104: 92-96. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.12.044.
- [26] Yu G, Wang X, Zhu P, et al. Comparison of the efficacy of metagenomic next-generation sequencing and Xpert MTB/RIF in the diagnosis of tuberculous meningitis [J]. *J Microbiol Methods*, 2021, 180: 106124-106126. DOI: 10.1016/j.mimet.2020.106124.
- [27] Ajbani K, Kazi M, Agrawal U, et al. Evaluation of CSF pyrosequencing to diagnose tuberculous meningitis: a retrospective diagnostic accuracy study [J]. *Tuberculosis (Edinb)*, 2021, 126(4): 102048-102053. DOI: 10.1016/j.tube.2020.102048.
- [28] Rai A, Prasad R, Das BK, et al. Cerebrospinal fluid Gene XPERT (CBNAAT) in children with tuberculous meningitis [J]. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*, 2021, 24(10): 100255-100258. DOI: 10.1016/j.jctube.2021.100255.
- [29] 范秀博, 闫菊娥, 李毓新, 等. Xpert Mtb/RIF 技术在结核性脑膜炎诊断中的应用 [J]. *山东医药*, 2017, 57(43): 61-63. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2017.43.019.
- [30] 刘锐, 张焕, 陈素丽, 等. Xpert MTB/RIF 在早期诊断结核性脑膜炎中的临床应用价值 [J]. *国际检验医学杂志*, 2017, 38(19): 2660-2663. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.19.002.
- [31] Liu R, Zhang H, Chen SL, et al. Clinical value of Xpert MTB/RIF in the early diagnosis of tuberculous meningitis [J]. *Int J Lab Med*, 2017, 38(19): 2660-2663.
- [31] 金慧芳, 刘鑫. 脑脊液 Gene Xpert MTB/RIF 检测和结核杆菌快速培养辅助诊断结核性脑膜炎的价值比较 [J]. *临床内科杂志*, 2018, 35(8): 529-530. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2018.08.007.
- [32] 吴小慧, 刘为勇, 汪峰, 等. 评估 GeneXpert MTB/RIF 技术在结核性脑膜炎诊断中的价值 [J]. *神经损伤与功能重建*, 2018, 13(7): 344-347. DOI: 10.16780/j.cnki.sjssngcj.2018.07.006.
- [32] Wu XH, Liu WY, Wang F, et al. Evaluation of GeneXpert MTB/RIF for diagnosis of tuberculous meningitis [J]. *Neural Injury And Functional Reconstruction*, 2018, 13(7): 344-347.
- [33] 冉燕, 赵建军, 张建勇, 等. 利福平耐药实时荧光定量核酸扩增检测技术及环介导等温扩增技术在结核性脑膜炎的诊断价值 [J]. *实用医学杂志*, 2020, 36(24): 3416-3419. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2020.24.022.
- [33] Ran Y, Zhao JJ, Zhang JY, et al. The diagnostic value of GeneXpert MTB/RIF and LAMP in tuberculous meningitis [J]. *The Journal of Practical Medicine*, 2020, 36(24): 3416-3419.
- [34] 黄波, 周娜. 离心涂片法、Gene Xpert 技术和改良抗酸染色法用于早期结核性脑膜炎诊断中的临床价值 [J]. *临床医学研究与实践*, 2021, 6(27): 110-112. DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.202127036.
- [34] Huang B, Zhou N. Clinical value of centrifugal smear method, Gene Xpert technique and modified acid-fast stain in the diagnosis of early tuberculous meningitis [J]. *Clinical Medical Research and Practice*, 2021, 6(27): 110-112.
- [35] Feng GD, Shi M, Ma L, et al. Diagnostic accuracy of intracellular mycobacterium tuberculosis detection for tuberculous meningitis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 189(4): 475-481. DOI: 10.1164/rccm.201309-1686OC.
- [36] World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: Diagnosis. Rapid diagnostics for tuberculosis detection [M]. Geneva: World Health Organization, 2020.
- [37] 南海, 张芸, 杨新婷, 等. GeneXpert MTB/RIF 对骨关节结核诊断价值的 Meta 分析 [J]. *中国防痨杂志*, 2020, 42(9): 973-980. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6621.2020.09.016.
- [37] Nan H, Zhang Y, Yang XT, et al. Meta-analysis of GeneXpert MTB/RIF for diagnosing bone and joint tuberculosis [J]. *Chin J Antituberc*, 2020, 42(9): 973-980.

(收稿日期: 2022-01-19)

(本文编辑: 赵金鑫)