

doi:10.3969/j.issn.1671-038X.2016.12.14

甲胎蛋白联合甲胎蛋白异质体 L3 诊断原发性肝癌的 Meta 分析

应 赞, 田 军

(余姚市第二人民医院 检验科, 浙江 宁波 315400)

摘要:[目的]系统评价甲胎蛋白(AFP)联合甲胎蛋白异质体 L3(AFP-L3)在原发性肝癌(HCC)中的诊断价值。[方法]计算机检索国内外重要数据库,依据纳入和排除标准筛选文献,运用诊断试验准确性质量评价工具(QUADAS)评价纳入文献的质量。数据采用 Meta-DiSc1.4 和 SPSS 19.0 软件进行统计分析。[结果]共纳入 9 篇文献,AFP 联合 AFP-L3 检测原发性肝癌的合并敏感度、合并特异度、阳性似然比、阴性似然比、诊断优势比分别为:0.635(0.602,0.667),0.854(0.836,0.871),4.933(3.731,6.523),0.308(0.212,0.449),19.805(10.497,37.367)。SROC 曲线下面积 0.9101,Q 指数为 0.8422。[结论]AFP 联合 AFP-L3 检测原发性肝癌有一定诊断价值,可作为重要的筛选指标,但仍需要更多高质量、大样本、多中心的研究加以论证。

关键词:肝肿瘤;甲胎蛋白;甲胎蛋白异质体 L3;Meta 分析

中图分类号:R735.7

文献标志码:A

文章编号:1671-038X(2016)12-0945-04

Diagnostic value of serum AFP combined with AFP-L3 in hepatocefiular carcinoma:a Meta-analysis

YING Zan, TIAN Jun

(Department of Clinical Laboratory in Secondary, People's Hospital in Yuyao, Ningbo 315400, China)

Corresponding author: TIAN Jun, Email: 657820538@qq.com

Abstract:[Objective]To assess the diagnostic value of AFP combined with AFP-L3 test for hepatocefiular carcinoma. [Methods] Domestic and international databases were searched to get enough literatures. The literatures were screened though the inclusion and exclusion criteria. The QUADAS was used to evaluate the quality of the included literatures. Meta-DiSc1.4 and SPSS 19.0 software were used for statistical analysis of data. [Results]A total of 9 articles were included. The sensitivity, specificity, positive likelihood ratio, positive likelihood ratio, negative likelihood ratio, diagnostic odds ratio of AFP combined with AFP-L3 were 0.635(0.602,0.667),0.854(0.836,0.871),4.933(3.731,6.523),0.308(0.212,0.449),19.805(10.497,37.367). The area under the SROC curve was 0.9101,and the Q index was 0.8422. [Conclusion]AFP combined with AFP-L3 can be used as an important indicator in the diagnosis of primary liver cancer,but more high quality,large sample and multi-center studies were needed.

Key words:liver neoplasms;AFP;AFP-L3;Meta

全球每年约有 50 万新发原发性肝癌(HCC)患者,乙型肝炎及丙型肝炎病毒感染是 HCC 的主要诱发因素^[1],75%以上新发 HCC 患者在亚太地区^[2]。甲胎蛋白(AFP)一直作为 HCC 高危患者筛查的重要血清学标志物,但因其敏感度和特异度不高一直受到人们的质疑^[3]。新的 HCC 标志物正在

被人们不断探索。甲胎蛋白异质体(AFP-L3)对 HCC 的诊断具有更高的特异性,同时与 HCC 的恶性程度和预后密切相关,被人们广泛关注^[4]。目前很多有关 AFP 联合 AFP-L3 对 HCC 诊断的文献,但结果存在很大差异。本文用 Meta 分析的方法,综合评价 AFP 联合 AFP-L3 对原发性肝癌的诊断价值,为临床运用提供询证医学依据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

研究类型:国内外公开发表的有关中国原发性

收稿日期:2016-06-23

作者简介:应 赞,男,学士,研究方向:临床检验医学

通讯作者:田 军,Email:657820538@qq.com

肝癌 AFP-L3 与 AFP 联合检测前瞻性或回顾性诊断试验研究。研究对象:病理确诊为原发性肝癌的为病例组,临床确诊的非肝癌患者为对照组。能从文献获得完整的诊断试验四格表数据,真阳性(TP)、假阳性(FP)、假阴性(FN)、真阴性(TN)。

1.2 排除标准

①综述、讲座、个案及动物实验类文献;②未设有正常或肝脏良性疾病对照组的文章;③重复发表的研究;④无法提取四格表数据的文献。

1.3 文献检索

计算机检索 PubMed、中国生物医学文献数据库、维普数据库、万方数据库,截止日期为 2015 年 6 月。语言设定为中英文。中文检索词:甲胎蛋白、甲胎蛋白异质体、肝癌、原发性肝癌、肝细胞癌、AFP、AFP-L3。英文检索词:Alpha fetal protein, Lens culinaris agglutinin-reactive a-fetoprotein, AFP, AFP-L3, Hepatocellular carcinoma, HCC, PHC, liver tumor. 通过阅读参考文献增加检索范围。

1.4 数据筛选

由 2 名研究者单独按照制定的纳入和排除标准对检索文献进行筛选,如遇分歧,则通过讨论决定。提取的主要内容有:作者、发表时间、国家、TP、FP、FN、TN 等。

1.5 质量评价

采用诊断准确性研究质量评价标准(QUADAS)(引文)的 14 条标准对纳入文献进行质量评价,按照是(满足此条标准)计 1 分,否(不满足)计 -1 分,不清楚(部分满足或从文献中无法得到足够的信息)计 0 分。

1.6 统计学处理

采用 Meta-DiSc 1.4 和 Stata 12.0 软件对数据进行 Meta 分析。首先用 Meta-DiSc 1.4 进行异质性分析,诊断试验异质性包含阈值效应和非阈值效应引起的异质性,如果异质性由阈值效应引起,则计算拟合 SROC 曲线计算 AUC 及 Q 指数;如果异质性由非阈值效应引起则采用随机效应模型合并效应量,计算合并后的 SEN、SPE、+LR、-LR、DOR、SROC 及 AUC。如不存在异质性则采用固定效应模型合并效应量。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 检索结果

通过设定的检索词,经过阅读文题、摘要及全文最终纳入文献 9 篇^[5-13],各文献特征见表 1。

2.2 质量评价

参考 QUADAS 质量评价 14 个条目对纳入研

究进行质量评价,结果见表 1。纳入文献的整体研究质量较高,均 ≥ 10 分。

表 1 纳入研究的基本情况

作者	年代	TP	FP	FN	TN	QUADAS
Sassa ^[5]	1999	15	46	1	133	10
Sterling ^[6]	2009	51	23	100	198	12
李 冰 ^[7]	2012	38	4	9	82	10
张志华 ^[8]	2012	57	8	8	67	10
徐 飞 ^[9]	2014	72	19	48	117	11
李玉柱 ^[10]	2014	78	14	7	38	10
丁 艳 ^[11]	2014	169	103	108	553	10
刘 颖 ^[12]	2014	51	10	31	93	11
王国芳 ^[13]	2014	27	3	9	69	10

2.3 Meta 分析研究结果

阈值效应检验,敏感度对数与(1-特异度)对数的 Spearman 相关系数为 0.333, $P = 0.381$,表明纳入研究不存在因阈值效应引起的异质性。非阈值效应检验, $Cochran-Q = 0.8422$, $P = 0.0000$,表明纳入文献存在非阈值效应引起的异质性。以 DOR 为效应量,异质性检验提示纳入文献存在异质性,故采用随机效应模型合并效应量。AFP 联合 AFP-L3 检测原发性肝癌的合并敏感度、合并特异度、阳性似然比、阴性似然比、诊断优势比分别为:0.635(0.602, 0.667), 0.854(0.836, 0.871), 4.933(3.731, 6.523), 0.308(0.212, 0.449), 19.805(10.497, 37.367)。SROC 曲线下面积 0.9101, Q 指数为 0.8422。AFP 联合 AFP-L3 检测原发性肝癌的合并敏感度、合并特异度及 SROC 曲线分别见图 1、2。

2.4 发表偏倚

采用 Stata 12.0 软件进行发表偏倚检测。检测结果提示 $P = 0.224$,按照 $\alpha = 0.05$ 检验水准,表明不存在发表偏倚。Deeks 漏斗图见图 3。

3 讨论

原发性肝癌在我国恶性肿瘤中发病率位列第三^[14]。手术及围手术期的管理可以提高 HCC 患者生存时间,然而很多 HCC 患者临床诊断已为晚期,缺乏有效的治疗措施且容易发生转移,失去手术的机会,导致肝癌的 5 年生存率 $< 10\%$ ^[15]。因此, HCC 的早期诊断和治疗就显得尤为重要。虽然,血清 AFP 的检测和 B 超的运用在 HCC 的筛选和诊断中发挥重要的作用,但仍有 40% HCC 患者血清 AFP 阴性且 B 超亦无法探查^[16]。近年来,甲胎蛋白异质体对 HCC 的诊断价值备受关注,有望成为 HCC

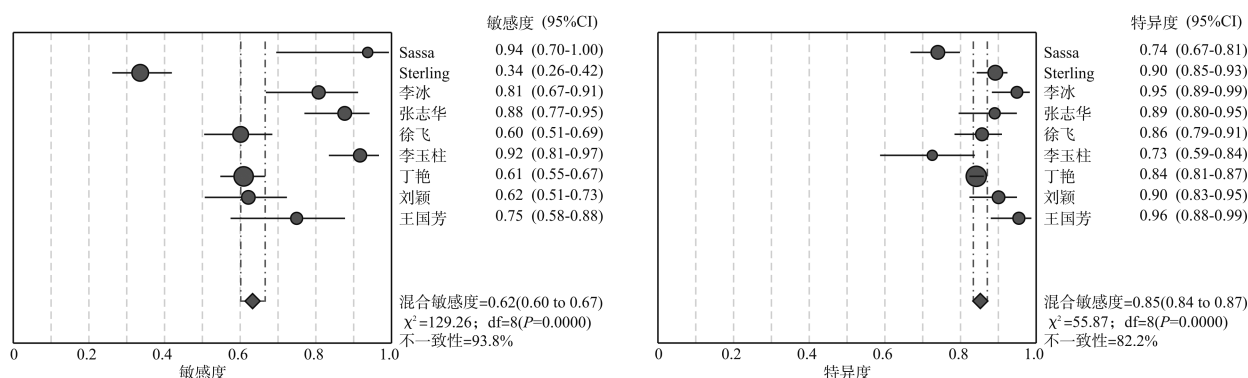


图1 联合诊断原发性肝癌的灵敏度与特异度

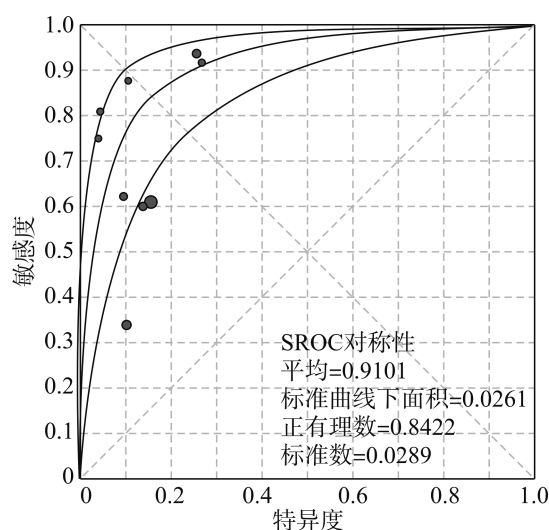


图2 联合诊断原发性肝癌的 SROC 曲线

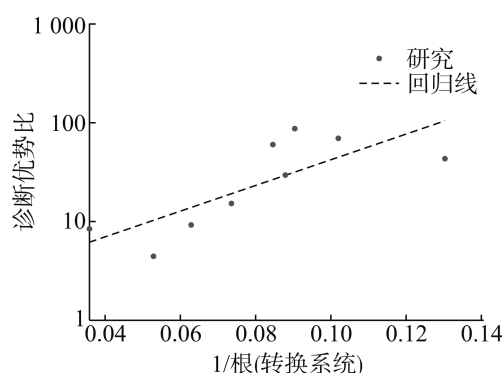


图3 发表偏倚 Deeks 漏斗图

早期诊断的血清学标志物^[17],由于 AFP 和 AFP-L3 在诊断 HCC 的准确性均存在不同程度的偏差,很多学者建议联合 AFP 及 AFP-L3 对 HCC 进行早期诊断。

本研究共纳入 9 篇 AFP 联合 AFP-L3 诊断 HCC 的研究,运用诊断试验 Meta 分析的方法,汇总 9 篇文章中 AFP 联合 AFP-L3 诊断 HCC 的效率。依据 QUADAS 评分,9 篇文章均 >10 ,提示纳入研究的报告质量较好。Meta 分析结果显示,AFP

联合 AFP-L3 诊断 HCC 的汇总敏感度为 63.5%,汇总特异度为 85.4%,提示漏诊率为 36.5%,误诊率为 14.6%,说明该联合诊断效能较好。有研究显示,若纳入研究间存在明显异质性,汇总 SROC 和 AUC 较 Sen 和 Spe 更为合理^[18]。SROC 曲线中每个点表示纳入的独立研究,显示了敏感度与特异度之间的关系,是对纳入诊断实验的总体概括。一项有关 SROC 诊断试验检验效能的研究显示,AUC 具有非常稳健的检验效能,即使纳入研究间异质性非常明显,AUC 所致偏差仍 $<6\%$ ^[18]。良好的诊断试验 AUC 接近于 1,而不佳的诊断试验 AUC 接近 0.5,当 $AUC>0.9$ 时具有最高的准确性^[19]。Q 值为 SROC 曲线中,Spe=Sen 时,最靠近左上角的值,Q 值越大提示诊断准确性越高。本 Meta 分析结果显示 SROC 曲线下面积为 0.9101,Q 值为 0.8422,均提示血清 AFP 联合 AFP-L3 对 HCC 诊断的准确性非常高。

本研究也具有一定的局限性,以 DOR 为效应量进行异质性检验时,提示纳入研究间存在非阈值效应引起的异质性,可能与患者病情严重程度,试剂选择以及试验方法不同导致。文献检索过程中,仅纳入中文和英文文献,可能会遗漏部分其他语言文献,造成一定程度的文献偏倚。综上所述,AFP 联合 AFP-L3 检测原发性肝癌有一定诊断价值,可作为重要的筛选指标,但仍需要更多高质量、大样本、多中心的研究加以论证。临床上还需要深入认知肿瘤生物学特征,发现新的、更为敏感的肿瘤标志物,进一步提高肝癌的诊断效率,为临床早期治疗提供确切的依据,为患者制定更加规范和个体化的治疗方案,以改善肝癌患者的预后^[20]。

参考文献

- [1] SHERLOCK S. Viruses and hepatocellular carcinoma [J]. Gut, 1994, 35:828-832.
- [2] KIRK G D, LESI O A, MENDY M, et al. The Gambia Liver Cancer Study: Infection with hepatitis B and C

- and the risk of hepatocellular carcinoma in West Africa [J]. *Hepatology*, 2004, 39:211-219.
- [3] JIA Z, WANG L, LIU C, et al. Evaluation of alpha-fetoprotein-L3 and Golgi protein 73 detection in diagnosis of hepatocellular carcinoma [J]. *Contemp Oncol (Pozn)*, 2014, 18:192-196.
- [4] MALAGUARNERA G, GIORDANO M, PALADINA I, et al. Serum markers of hepatocellular carcinoma [J]. *Dig Dis Sci*, 2010, 55:2744-2755.
- [5] SASSA T, KUMADA T, NAKANO S, et al. Clinical utility of simultaneous measurement of serum high-sensitivity des-[gamma]-carboxy prothrombin and Lens culinaris agglutinin A-reactive α -fetoprotein in patients with small hepatocellular carcinoma [J]. *Euro J Gastroenterol Hepatol*, 1999, 11:1387-1392.
- [6] STERLING R K, JEFFERS L, GORDON F, et al. Utility of Lens culinaris agglutinin-reactive fraction of α -fetoprotein and des-Gamma-carboxy prothrombin, alone or in combination, as biomarkers for hepatocellular carcinoma [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2009, 7: 104-113.
- [7] 李冰, 范公忍, 曹建彪. 甲胎蛋白异质体对肝细胞癌早期诊断的临床意义 [J]. *医学综述*, 2012, 19(18): 3284-3286.
- [8] 张志华. 甲胎蛋白异质体在原发性肝癌诊断中的临床应用 [J]. *中国保健营养*, 2012, 18(8):4140-4141.
- [9] 徐飞, 牛文彦. 甲胎蛋白和甲胎蛋白异质体诊断原发性肝癌的价值 [J]. *天津医科大学学报*, 2014, 20(6):475-76.
- [10] 李玉柱, 张玉敏. 血清铁蛋白、甲胎蛋白和甲胎蛋白异质体联合检测对原发性肝癌诊断的临床意义 [J]. *肿瘤研究与临床*, 2014, 26(7):468-469, 472.
- [11] 丁艳, 李丹, 王念跃, 等. 高尔基蛋白 73、甲胎蛋白异质体 3、甲胎蛋白和 α -L-岩藻糖苷酶在肝脏疾病中的诊断价值 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2014, 30(8): 785-789.
- [12] 刘颖, 徐飞, 胡艳玲, 等. 甲胎蛋白异质体对诊断肝细胞癌的相关价值研究 [J]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2014, 6(2):44-46.
- [13] 王国芳, 徐美珍, 张欢妍, 等. 甲胎蛋白异质体和甲胎蛋白联合检测的临床价值 [J]. *淮海医药*, 2015, 33(1):20-21.
- [14] 杨盛力, 王云霞, 赵志辉, 等. 比较 GP73 和 AFP 联合检测与 AFP 单项检测对原发性肝癌的诊断价值的 Meta 分析 [J]. *肝胆外科杂志*, 2012, 20(4):251-55.
- [15] KIM S U, PARK J H, KIM H S, et al. Serum Dickkopf-1 as a Biomarker for the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma [J]. *Yonsei Med J*, 2015, 56:1296-306.
- [16] WU W, YAO D F, YUAN Y M, et al. Combined serum hepatoma-specific alpha-fetoprotein and circulating alpha-fetoprotein-mRNA in diagnosis of hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2006, 5: 538-544.
- [17] YI X, YU S, BAO Y. Alpha-fetoprotein-L3 in hepatocellular carcinoma: a Meta-analysis [J]. *Clin Chim Acta*, 2013, 425:212-220.
- [18] WALTER S D. Properties of the summary receiver operating characteristic (SROC) curve for diagnostic test data [J]. *Stat Med*, 2002, 21:1237-1256.
- [19] 刘关键, 吴泰相. 诊断性试验的 Meta 分析—SROC 曲线法介绍 [J]. *中国循证医学杂志*, 2003, 3(1):41-44.
- [20] 陈一博, 张俊晶, 孟兴凯. 原发性肝癌预后影响因素的研究进展 [J]. *肝胆胰外科杂志*, 2015, 27(2):164-166.

(上接第 944 页)

- [7] 刘景霞, 刘伟. 缺血性结肠炎的临床及内镜表现 [J]. *中国实用医刊*, 2012, 39(5):113-114.
- [8] 吕愈敏. 缺血性肠病的诊治 [J]. *中国消化内镜*, 2008, 2(6):13-18.
- [9] 李承恩, 欧希龙, 贺永军, 等. 下消化道出血结肠镜检查方法探讨及结果分析 [J]. *现代医学*, 2011, 39(5): 520-523.
- [10] 刘振珍, 王英凯, 唐岚, 等. 老年人下消化道出血的诊治进展 [J]. *中国老年学杂志*, 2011, 31(9):1709-1711.
- [11] ANGTUACO T L, REDDY S K, DRAPKIN S, et al. The utility of urgent colonoscopy in the evaluation of acute lower gastrointestinal tract bleeding: a 2-year experience from a single center [J]. *Am J Gastroenterol*, 2001, 96:1782-1785.