

间皮素对卵巢癌诊断价值的 Meta 分析

骆潇洁, 沈宇飞*

(南京医科大学附属妇产医院妇科, 江苏 南京 210004)

[摘要] 目的:通过 Meta 分析评估血清间皮素对卵巢癌的诊断价值。方法:全面检索 PubMed、Embase、Web of Science、CBMdisc、万方和中国知网等数据库应用间皮素诊断卵巢癌的文章,采用 RevMan 5.3、Stata 12.0 和 Meta-disc 1.4 等统计软件进行分析。结果:有 9 篇文章共计 1 068 例患者纳入本次 Meta 分析,其中卵巢癌患者 451 例,非卵巢癌患者 617 例,合并灵敏度为 0.80(95%CI:0.76~0.83),合并特异度为 0.81(95%CI:0.78~0.84),合并阳性似然比为 6.93(95%CI:3.32~14.46),合并阴性似然比为 0.24(95%CI:0.16~0.35),合并诊断比值比为 45.69(95%CI:17.49~119.35),SROC 曲线下面积为 0.90, $Q=0.83$ 。结论:血清间皮素对于卵巢癌诊断有较高的敏感度及特异度,与其他肿瘤标志物进行联合检测,可作为临床辅助诊断卵巢癌的有效方法。

[关键词] 间皮素;卵巢癌;诊断价值;Meta 分析

[中图分类号] R737.31

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2017)04-514-05

doi:10.7655/NYDXBNS20170431

Diagnostic value of serum mesothelin level on ovarian tumor: a meta-analysis

Luo Xiaojie, Shen Yufei*

(Department of Gynecology, Maternity and Child Health Care Hospital Affiliated to NJMU, Nanjing 210004, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the diagnostic value of serum mesothelin level on ovarian cancer. **Methods:** Relevant studies were identified by systematically searching PubMed, Embase, Web of Science, CBMdisc, WANFANG, CNKI and so on, articles related to the diagnostic value of serum mesothelin on ovarian cancer were selected. Data analysis was conducted by RevMan 5.3, Stata 12.0 and Meta-Disc 1.4. **Results:** Nine studies with a total of 451 ovarian cancer cases and 617 controls were included. The results of meta-analysis showed that sensitivity and specificity were 0.80 (95%CI:0.76~0.83) and 0.81 (95%CI:0.78~0.84), respectively; positive likelihood ratio and negative likelihood ratio were 6.93 (95%CI:3.32~14.46) and 0.24 (95%CI:0.16~0.35), respectively; diagnostic odds ratio was 45.69 (95%CI:17.49~119.35); the area under curve of the summary receiver operating characteristic (SROC) was 0.90, $Q=0.83$. **Conclusion:** Mesothelin shows a high specificity and a low sensitivity in the diagnosis of ovarian cancer, and it can be used as an effective way for diagnosis of ovarian cancer combined detection with other tumor markers.

[Key words] mesothelin; ovarian cancer; diagnosis value; meta-analysis

[Acta Univ Med Nanjing, 2017, 37(04):517-521]

卵巢癌是女性常见的恶性肿瘤之一,由于缺乏特异性的症状和体征,临床上难以及时进行诊断。寻找新的肿瘤标志物,及时、准确的诊断对于卵巢癌的治疗监测、预后评估有着重要意义。

间皮素是近年来新发现的一种卵巢肿瘤标志物。研究显示,其在卵巢癌患者肿瘤组织中过表达,预后差,约 40%~67%卵巢癌患者血清中可检测到间

皮素升高^[1-3]。目前国内外已有一些研究探索了间皮素对卵巢癌的诊断价值,但是得出的结论尚不尽一致,其诊断价值尚未得到准确评估。本研究拟通过 Meta 分析来综合评价间皮素对卵巢癌的诊断价值。

1 材料和方法

1.1 材料

在 PubMed、Embase、Web of Science、中国生物医学文献数据库、万方数据库和中国知网等数据库中检索应用间皮素诊断卵巢癌的文章。中文检索词

[基金项目] 南京医科大学科技发展基金(2005NYDZD23)

*通信作者(Corresponding author), E-mail:shenyufei97@sohu.com

包括:间皮素、卵巢癌、卵巢肿瘤,英文检索词包括:mesothelin、ovarian carcinoma、ovarian cancer、ovarian tumour。对所有检索到的文献,通过查阅其参考文献扩展检索范围,以尽量增加文献资料。初步检索得到的文献经过标题和摘要的浏览,排除综述、病例报道、非随机对照研究。未被排除的文献进入全文审阅。

纳入标准:①研究类型为探索间皮素对卵巢癌诊断价值的诊断性研究;②能从全文或摘要中获得完整的四格表数据以计算灵敏度和特异度;③以人为研究对象,检测样本为血清。数据重叠的文献选择研究质量较高者。

1.2 方法

由 2 名作者独立进行质量评价、数据提取并交叉核对。采用诊断性试验准确性质量评价工具 QUADAS-2(quality assessment for diagnostic accuracy studies-2)来评价文献质量^[4],并用 RevMan 5.3 导出评价结果。纳入研究信息包括:研究文献发表时间、研究国家、患者数量等临床背景资料,并直接获取或计算四格表数据。

1.3 统计学方法

效应量指标采用灵敏度、特异度、阳性似然比、阴性似然比、诊断比值比,通过 Meta-disc 1.4 统计软件进行分析。对纳入文献的异质性进行检验,当研究间无统计学异质性时($P>0.1, I^2<50%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析;当研究间存在统计学异质性时($P\leq 0.1, I^2\geq 50%$),尽可能找出异质性的来源,如仍无法消除异质性,若具有临床一致性,则采用随机效应模型进行分析,否则采用描述性分析。采用 Stata 12.0 进行敏感性分析和发表偏倚分析, $P\leq 0.05$ 为差异有统计学意义。计算纳入研究的合并灵敏度、特异度、阳性似然比、阴性似然比、诊断比值比及 SROC 曲线下面积等指标,以评估总的诊断精度。

2 结果

2.1 纳入文献的基本情况

通过检索 PubMed、Embase、Web of Science、中国生物医学文献数据库、万方数据库和中国知网等数据库,共搜集关于间皮素诊断卵巢癌的文献 116 篇。按照设定的纳入和排除标准对文献进行筛选,筛选流程见图 1,经 2 名研究者分别独立评价,本次 Meta 分析共纳入 9 篇文献共计 1 068 例患者,其中卵巢癌患者 451 例,非卵巢癌患者 617 例。纳入文

献的基本特征见表 1,其中中文文献 7 篇,外文文献 2 篇,文献发表时间为 2010—2016 年。

将纳入的 9 篇文献信息导入 RevMan 5.3,根据 QUADAS-2 的条目对文献进行质量评价,结果见图 2 和图 3。

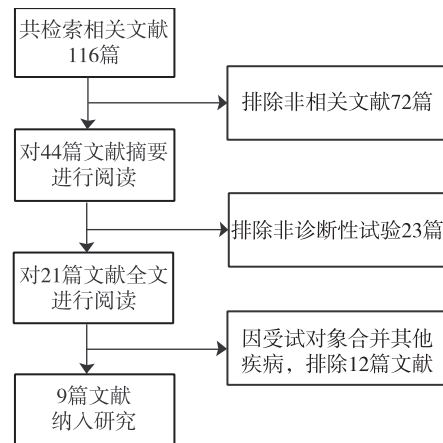


图 1 资料提取流程图

Figure 1 Flow diagram of data extraction

表 1 纳入研究的基本特征

Table 1 Characteristics of selected studies

作者	时间	研究人群	国家	“金”标准	TP	FP	FN	TN
李冬秀等 ^[5]	2010	儿童、成人	中国	病理学	45	0	11	72
刘丽萍等 ^[6]	2011	成人	中国	病理学	34	2	10	94
马娟文等 ^[7]	2011	成人	中国	病理学	27	2	3	28
Qiao ^[8]	2013	儿童、成人	中国	病理学	33	8	9	40
刘畅等 ^[9]	2013	儿童、成人	中国	病理学	27	4	3	26
任玉霞等 ^[10]	2014	成人	中国	病理学	52	29	11	56
Ibrahim 等 ^[11]	2014	儿童、成人	埃及	病理学	37	1	1	57
毕波等 ^[12]	2015	成人	中国	病理学	60	57	23	71
石榴花等 ^[13]	2016	成人	中国	病理学	44	14	21	56

TP:真阳性;FP:假阳性;FN:假阴性;TN:真阴性。

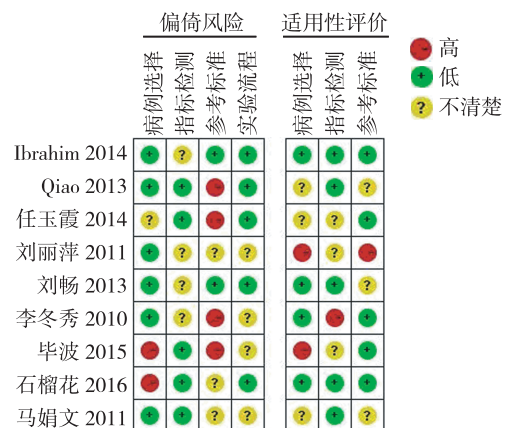


图 2 偏倚风险和适用性评价结果

Figure 2 Risk of bias and applicability concerns

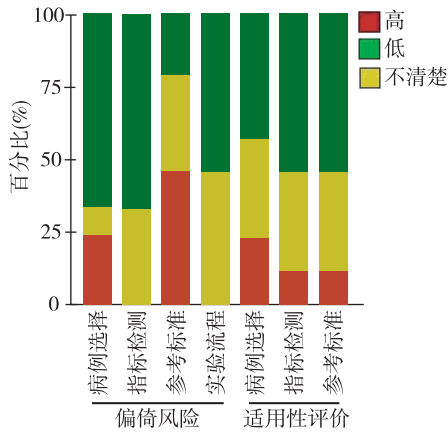


图 3 偏倚风险和适用性评价结果

Figure 3 Summary of the risk of bias and applicability concerns

2.2 异质性检验

首先对阈值效应导致的异质性进行检验,计算灵敏度对数与 (1-特异度) 对数的 Spearman 相关系数=0.477, $P=0.194$, 提示无阈值效应。然后通过异质性 χ^2 检验值和 I^2 值来判断非阈值效应, 灵敏度、特异度、阳性似然比、阴性似然比、诊断比值比的 χ^2 检验值分别为 23.64 ($P=0.003$)、133.2 ($P<0.001$)、99.24 ($P<0.001$)、28.71 ($P<0.001$)、62.90 ($P<0.001$), I^2 值分别为 66.2%、94.0%、91.9%、72.1%、87.3%。上述指标的 χ^2 检验和 I^2 值表明各个研究之间存在较大的统计学异质性。

按照纳入文献的研究人群(成人、成人和儿童)和文献语种(中文、英文)进行亚组分析,结果见表 2。中文文献和英文文献的诊断效能存在统计学差异 ($P=0.037$), 而不同研究人群亚组的差异没有统计学意义 ($P>0.05$)。英文文献亚组、成人和儿童亚组不存在统计学异质性 ($I^2<50%$), 而中文文献亚组、成人亚组存在有一定的异质性 ($I^2>50%$)。

表 2 亚组分析结果

Table 2 Subgroup analysis of selected studies

亚组	AUC	SE	I^2 (%)	Z 值	P 值
文献语种				5.67	0.037
中文	0.894	0.040	86.8		
英文	0.910	0.028	34.6		
研究人群				6.60	0.357
成人和儿童	0.956	0.040	47.2		
成人	0.849	0.048	68.3		

2.3 Meta 分析结果

鉴于所纳入的文献存在一定的异质性,采用随机效应模型进行 Meta 分析。合并灵敏度为 0.80 (95%CI:0.76~0.83), 合并特异度为 0.81 (95%CI:0.78~0.84), 合并阳性似然比为 6.93 (95%CI:3.32~

14.46), 合并阴性似然比为 0.24(95%CI:0.16~0.35), 合并诊断比值比为 45.69 (95%CI:17.49~119.35), SROC 曲线下面积(AUC)为0.90, $Q=0.83$ (图 4~9)。

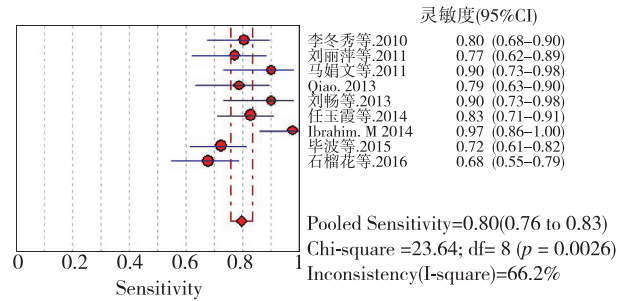


图 4 合并灵敏度的森林图

Figure 4 Forest plot of sensitivity pool

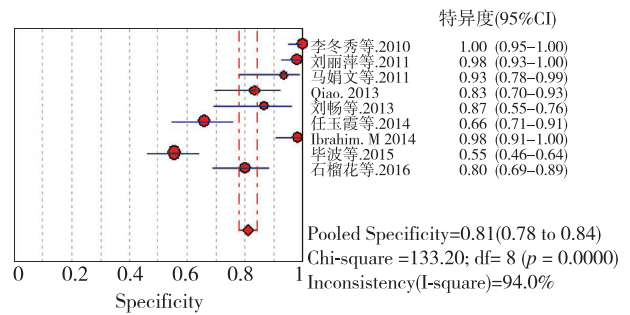


图 5 合并特异度的森林图

Figure 5 Forest plot of specificity pool

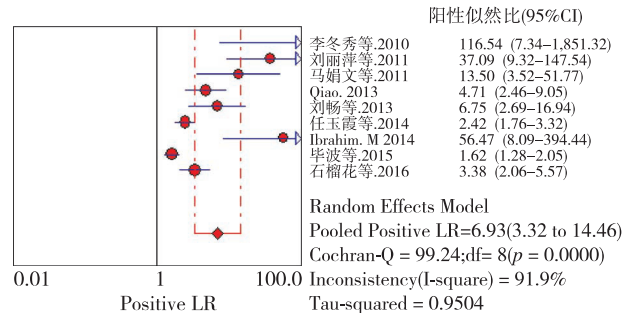


图 6 合并阳性似然比的森林图

Figure 6 Forest plot showing of positive likelihood ratio pool

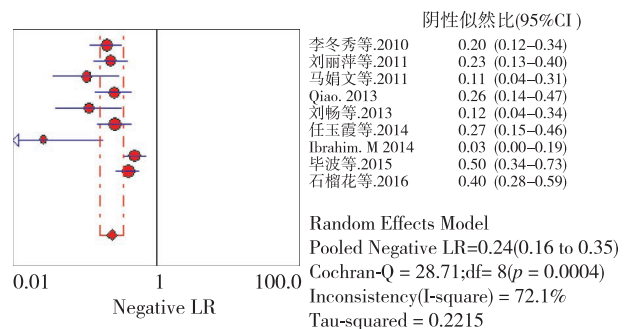


图 7 合并阴性似然比的森林图

Figure 7 Forest plot of negative likelihood ratio pool

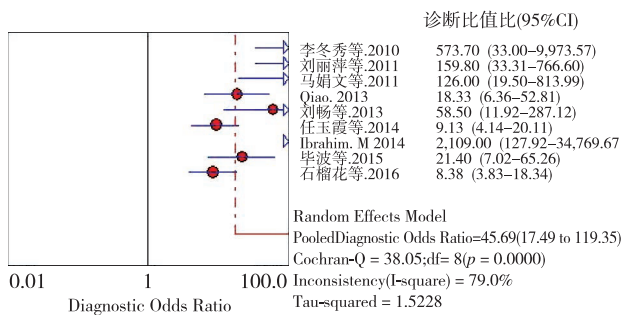


图 8 合并诊断比值比的森林图

Figure 8 Forest plot showing of diagnostic odds ratio pool

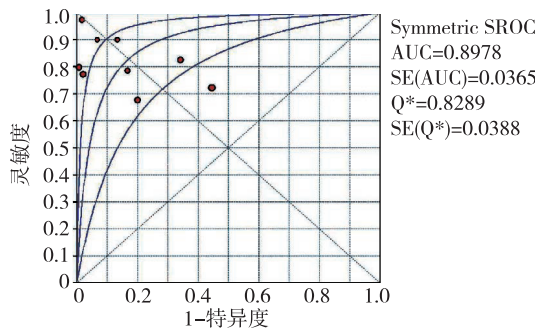


图 9 SROC 曲线

Figure 9 Summary receiver operating characteristic(SROC) curves

2.4 敏感性分析

逐一剔除单个研究后对剩余的研究重新合并, 结果显示每剔除一项研究对合并效应量的影响均较小(图 10), 说明研究结果较为稳健, Meta 分析的可信度高。

2.5 文献发表偏倚分析

Meta 分析中最常见的系统误差是发表偏倚, 通过 Stata 12.0 可采用 Begg 法和 Egger 法对纳入文献的发表偏倚进行检测。采用 Begg 法绘制漏斗图, ($z=2.81, P<0.05$, 图 11); Egger 法的检测结果为 $t=10.54, P<0.05$ 。Begg 法和 Egger 法的分析结果都表明本研究纳入的文献存在一定的发表偏倚。

3 讨论

3.1 异质性来源

异质性是影响分析结论的重要因素之一, 其原因也往往能对进一步研究提供指导。亚组分析结果显示, 中文文献亚组、成人亚组存在一定的异质性 ($I^2>50%$)。外文文献均选用卵巢良性肿瘤为对照组, 而国内文献多选用卵巢良性肿瘤和健康人群为对照组。一个诊断试验对照组的选择理论上应包括病理学上、临床上极易与病例混淆的患者, “健康人群”不符合对照选择标准。本研究纳入的部分国内文章,

剔除的研究

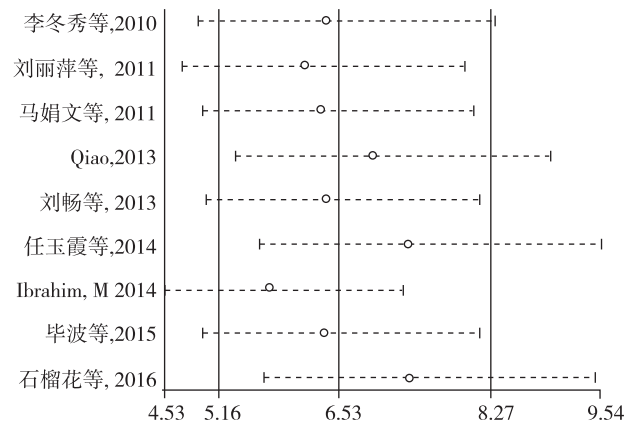


图 10 敏感性分析

Figure 10 Sensitivity analysis

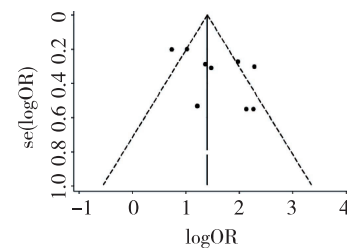


图 11 Begg 法生成的漏斗图

Figure 11 Funnel plot of estimated publication bias by Begg

在设立对照组时加入了健康人群组, 严格说并不符合对照选择标准。但是考虑到如果将这些文献排除, 易导致“语种偏倚”和“发表偏倚”, 为处理这一矛盾, 本研究仍将这部分中文文献纳入分析, 因而难以避免地出现了一定的异质性。

3.2 间皮素对卵巢癌的诊断价值

CA125 自卵巢浆液囊腺癌中提取, 在上皮性卵巢癌细胞中 CA125 高度表达, 并且能分泌到血液中。因此, 血清 CA125 检测对卵巢恶性肿瘤特别是上皮性癌的诊断价值较高, 已基本得到公认并广泛应用于卵巢癌的临床诊断、疗效观察和疾病监测。

CA125 诊断卵巢癌的灵敏度和特异度分别为 0.73 和 0.50, 可见 CA125 单独用于卵巢癌的早期诊断灵敏度较低^[14]。本研究通过 Meta 分析, 发现血清间皮素诊断卵巢癌的灵敏度为 0.80, 特异度为 0.81, SROC 曲线下面积为 0.90, 比单独检测 CA125 有更好的效果。如果将间皮素与 CA125 及其他肿瘤标志物进行联合检测, 必将显著提高卵巢癌诊断的准确度, 有利于在早期及时对卵巢癌进行诊断。

3.3 本研究的优势与局限

卵巢癌的致死率占各类妇科肿瘤的首位, 5 年生存率仅 25%~30%, 严重威胁着女性的生命健康^[15-16]。

因此,提高卵巢癌早期诊断的准确性是当前一项重要而紧迫的研究任务,对提高我国女性健康水平有着重要意义。本研究通过 Meta 分析发现血清间皮素对于卵巢癌的临床诊断具有较高的灵敏度和特异度,对卵巢癌的早期诊断具有较高的临床价值。

本研究尚存在以下局限:①国内外部分有关血清间皮素检测诊断卵巢癌文献质量及数据资料完整性欠佳,不符合本系统评价的纳入标准,使本研究纳入的样本量偏少,最终只纳入了 9 篇文献;②纳入本系统的各研究中检测血清间皮素实验室条件、检测仪器、试剂差异及研究设计和具体操作等因素,对实验结果均可能产生影响;③虽然采用广泛检索策略,但因灰色文献无法获取,不能排除纳入本研究文献选择的潜在偏倚;④本研究纳入文献所用 cut-off 值存在差异性,使病例选取存在偏倚。尚需开展大样本、多中心的随机对照研究以得到进一步的结论。

[参考文献]

[1] Hassan R, Remaley AT, Sampson ML, et al. Detection and quantitation of serum mesothelin, a tumor marker for patients with mesothelioma and ovarian cancer[J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(2):447-453

[2] Huang CY, Cheng WF, Lee CN, et al. Serum mesothelin in epithelial ovarian carcinoma; a new screening marker and prognostic factor[J]. Anticancer Res, 2007, 26(6C): 4721-4728

[3] 冯书君. 间皮素在卵巢癌中的研究进展[J]. 实用妇产科杂志, 2013, 29(12):900-903

[4] 邬兰, 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

[5] 李冬秀, 吴小华, 刘博君, 等. 血清间皮素在卵巢上皮性癌诊断和病情监测中的价值[J]. 中华妇产科杂志,

2010, 45(4):307-310

[6] 刘丽萍, 吴小华, 梁红霞. 卵巢癌患者血清 SMRP 和 HE4 的表达及其临床意义[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(4):554-557

[7] 马娟文, 朱天垣, 谢秀英. 可溶性间皮素相关蛋白和癌抗原 125 联合检测在卵巢癌诊断中的价值[J]. 中国医师进修杂志, 2011, 34(27):50-51

[8] Qiao N, Li H. The value of mesothelin in the diagnosis and follow-up of surgically treated ovarian cancer[J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2013, 34(2):163-165

[9] 刘畅, 王莉. 血清间皮素在卵巢上皮性癌诊断中的价值[J]. 肿瘤研究与临床, 2013, 25(4):287-288

[10] 任玉霞, 吴京芳. 卵巢癌患者血清可溶性间皮素相关蛋白的检测及其意义[J]. 中国实验诊断学, 2014, 18(1): 86-89

[11] Ibrahim M, Bahaa A, Ibrahim A, et al. Evaluation of serum mesothelin in malignant and benign ovarian masses [J]. Arch Gynecol Obstet, 2014, 290(1):107-113

[12] 毕波, 潘逸茹, 周慧敏, 等. 卵巢癌患者血清和肿瘤组织 CA125 和 SMRP 表达的临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(1):22-24

[13] 石榴花, 任传路, 丁磊, 等. 联合检测血清 HE4、SMRP、CEA 与 CA125 在卵巢癌诊断中的应用价值研究[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(8):1068-1070

[14] 李孟达, 李志刚. 血清 CA125, CA199, CA153 在卵巢浆, 粘液性囊腺癌诊断和动态观察中的价值[J]. 癌症, 1997, 16(5):350-352

[15] 张淑平, 吴梦, 柯星, 等. 卵巢癌患者 CD8⁺T 细胞中调节性 T 细胞相关分子标志物的表达率及临床意义[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2016, 36(4):483-486

[16] 李月梅, 荆俊鹏, 吴蕾, 等. SP70 在卵巢癌组织中的表达及临床病理意义[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2016, 36(1):65-68

[收稿日期] 2016-12-15

(上接第 513 页)

[J]. Braz Dent J, 2013, 24(3):230-234

[12] Saber SE, Nagy MM, Schäfer E. Comparative evaluation of the shaping ability of ProTaper Next, iRaCe and Hyflex CM rotary NiTi files in severely curved root canals[J]. Int Endod J, 2014, 48(2):131-136

[13] Marinho AC, Martinho FC, Zaia AA, et al. Influence of the apical enlargement size on the endotoxin level reduction of dental root canals [J]. J Appl Oral Sci, 2013, 20(6): 661-666

[14] Elayouti A, Dima E, Judenhofer MS, et al. Increased api-

cal enlargement contributes to excessive dentin removal in curved root canals: A stepwise micro-computed tomography study[J]. J Endod, 2011, 37(11):1580-1584

[15] Kunert GG, Camargo Fontanella VR, De Moura AA, et al. Analysis of apical root transportation associated with ProTaper Universal F3 and F4 instruments by using digital subtraction radiography[J]. J Endod, 2010, 36(6):1052-1055

[收稿日期] 2016-05-05