

糖缺失性转铁蛋白诊断酒精性肝病准确性的评价

张耀东, 梁继伟[#], 苑同业, 孙青菊, 王 军[△], 梁 冰 (解放军第四〇一医院检验科, 山东青岛 266071)

【摘要】 目的 对国内外发表的糖缺失性转铁蛋白(CDT)或其相对值(%CDT)诊断酒精性肝病(ALD)的研究进行系统评价,为酒精性肝病的临床诊断提供参考依据。**方法** 计算机检索 PubMed、EMBASE、维普、万方、中国期刊全文数据库等文献数据库。按照纳入和排除标准对所检索的文献进行筛选并提取研究中相关的数据,采用 MetaDiSc1.4 软件对研究进行评价,对诊断的准确性进行 Meta 分析。**结果** 符合纳入标准的研究共 6 篇,其中 ALD 组 259 例,非酒精性肝病组(NALD)组 308 例,健康人群组 262 例。Meta 分析结果显示:ALD 与 NALD 组鉴别诊断中,其合并敏感度(Se)、特异度(Sp)、阳性似然比(+LR)、阴性似然比(-LR)、诊断优势比(DOR)和汇总受试者工作特征曲线(SROC)曲线下面积分别为:72%、82%、4.20、0.34、15.46、0.866 7;ALD 与健康对照组鉴别中,其合并 Se、Sp、+LR、-LR、DOR 和 SROC 曲线下面积分别为:73%、89%、5.62、0.35、27.76、0.908 5。**结论** 临床应用 CDT 或 %CDT 对 ALD 进行排除诊断时准确性较高,但运用在 ALD 的诊断中需要结合患者的饮酒史进行综合评价。上述研究结果还需要更多设计科学、严谨的临床试验验证。

【关键词】 糖缺失性转铁蛋白; 酒精性肝病; 诊断

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2013.18.005 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2013)18-2363-02

A systematic assessment of the diagnostic accuracy of carbohydrate deficient transferrin in alcoholic liver disease

ZHANG Yao-dong, LIANG Ji-wei[#], YUAN Tong-ye, SUN Qing-ju, WANG Jun[△], LIANG Bing (Department of Clinical Laboratory, the 401 Hospital of PLA, Qingdao, Shandong 266071, China)

【Abstract】 Objective To systematically assess the performance of carbohydrate deficient transferrin (CDT) or its relative value (%CDT) in the diagnosis of alcoholic liver disease (ALD). **Methods** Databases, including PubMed, EMBASE, CNKI, WanFang and CSJD, were retrieved for related articles about the application of CDT in the diagnosis for ALD. MetaDisc1.4 software was used to assess accuracy of it. **Results** Six studies met the eligibility criteria and were included, including 259 cases for ALD group, 308 cases for NALD group and 262 cases for normal group. Meta analysis indicated that, for the differential diagnosis between ALD group and NALD group, the summary values of sensitivity(Se), specificity(Sp), positive likelihood ratio(+LR), negative likelihood ratio(-LR), diagnostic odds ratio(DOR) and area under summary receiver operating curve(SROC AUC) were 72%, 82%, 4.20, 0.34, 15.46 and 0.866 7, and for the differential diagnosis between ALD group and normal group, the summary values of Se, Sp, +LR, -LR, DOR and SROC AUC were 73%, 89%, 5.62, 0.35, 27.76 and 0.908 5. **Conclusion** CDT or %CDT might be accurate for the exclusive diagnosis of ALD, but should be combined with drinking history for the diagnosis of ALD. The results might need to be studied further in future.

【Key words】 carbohydrate deficient transferrin; alcoholic liver disease; diagnosis

酒精性肝病(ALD)是由于长期大量饮酒造成的,初期表现为肝脏细胞脂肪变性,其中 10%~35%的嗜酒者将发展为酒精性肝炎,8%~20%会发展为肝硬化,严重酗酒时会诱发肝细胞坏死,甚至肝细胞衰竭。ALD 在国内也是较为常见的肝脏疾病之一,严重危害着居民的身体健康^[1-2]。2006 年中国疾病预防控制中心营养与食品安全所公布的“2002 年中国居民营养与健康状况调查”显示,和 1991 年相比,居民饮酒率增长了 17.3%,男女饮酒率分别增长了 12.8%和 73.1%。2010 年美国肝病学会 ALD 指南指出,发达国家 ALD 的负担最重,所造成的伤残调整寿命年(DALS)占了总 DALS 的 9.2%。在发展中地区,ALD 也成为全球疾病负担的一个主要部分^[3]。目前临床上用于观察乙醇代谢造成肝脏损伤的方法中丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、γ-谷氨酰基转移酶(GGT)、红细胞平均体积(MCV)等检测指标影响因素较多,B 超、CT 等影像检查诊断又相对滞后,而运用肝脏活检

对 ALD 进行确诊,对人体造成的创伤较大,不易推广。上述的各种检查方法均不能对乙醇对肝脏造成的影响作出及时诊断,并采取相应的干预措施。因此建立一种用于监测人群中乙醇消耗水平的指标,并特异性地反映乙醇代谢对肝脏造成的损伤,对于控制 ALD 的发生、发展具有指导性意义,同时也是十分重要和必要的。糖缺失性转铁蛋白(CDT)作为可早期用于监测乙醇代谢对肝脏损伤的指标,对疾病的发展监测具有前瞻性的指导作用,有利于及早实施人工干预,以避免酒精性肝炎、肝纤维化、肝硬化等严重后果的发生。本研究检索以往国内外公开发表的有关 CDT 在 ALD 诊断研究中的文献,为客观评价 CDT 在 ALD 诊断中的实用性提供依据。

1 资料与方法

1.1 检索策略 计算机检索 PubMed、EMBASE、维普、万方、中国期刊全文数据库等文献数据库,检索时间从建库至 2012 年 6 月,外文数据库语言限制为英语。对部分无法搜索全文的

[#] 共同第一作者。 [△] 通讯作者, E-mail: zyd018_163@163.com。

文献,已联系作者获得,同时检索纳入文献的参考文献。检索词:CDT、ALD、诊断。

1.2 文章筛选标准

1.2.1 纳入标准 (1)国内外公开发表的有关 CDT 在 ALD 诊断评价中应用的研究;(2)研究对象分别通过了饮酒史调查和肝脏病理学诊断分为 ALD 组、非酒精性肝病(NALD)组和健康人群组。ALD 组诊断符合国内 2010 年修订的酒精性肝病诊断指南标准^[1],NALD 组通过肝脏组织病理学检查确诊;(3)检测指标:CDT 或 %CDT,阳性值的判断参照其研究中使用试剂的说明书;(4)中文和英文文献。

1.2.2 排除标准 (1)以动物为模型的基础性研究;(2)缺少 NALD 人群或健康人群对照组的研究;(3)文摘、综述和评述文章。

1.3 数据分析和质量评价 采用 MetaDiSc1.4 分析软件计算纳入研究的合并灵敏度(Se)、特异度(Sp)、阳性似然比(+LR)、阴性似然比(-LR)、诊断优势比(DOR)及 95%可信区间(CI)进行数据分析,并计算合并受试者工作特征曲线(SROC),计算 SROC 曲线下面积。

1.4 异质性检验 由阈值效应引起的异质性的用 Spearman 相关分析进行检验,Se 和 Sp 采用 χ^2 检验,+LR、-LR 和 DOR 均采用 Cochran-Q 检验。如果存在异质性,则采用随机效应模型对研究进行合并处理,否则采用固定效应模型处理,以 $\alpha=0.05$ 为检验水准。由两位研究人员分别独立地对数据进行提取并输入计算机计算结果,以保证结果准确。

2 结 果

2.1 文献检索结果及纳入研究的基本特征 经检索相关数据库(从建库至 2012 年 6 月),并排除重复文献,共得到文献 67 篇,经阅读文献摘要和标题,筛选得到文献 31 篇。仔细阅读全文并根据纳入和排出标准,最终纳入 6 个研究^[4-9],研究对象包括:ALD 组 259 例,NALD 组 308 例,健康人群组 262 例。

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 CDT(或%CDT)对 ALD 组与 NALD 组诊断准确性评价的结果 阈值异质性检验发现 Spearman 相关系数为 -0.543 ($P=0.27$),表明各研究间不存在阈值效应引起的异质性;非阈值异质性检验发现,Se、+LR、-LR 和 DOR 均存在异质性, $P<0.05$ (Se $\chi^2=36.91$;+LR $Q=12.10$;-LR $Q=20.42$;DOR $Q=20.26$);但 Sp 无异质性, $P=0.07$ ($\chi^2=10.24$)。分析后发现各研究间存在异质性,应采用随机效应模型进行 Meta 分析。合并 Se 为 72% (95% CI: 67%~77%),合并 Sp 为 82% (95% CI: 77%~86%),合并 +LR 为 4.20 (95% CI: 2.62~6.74),合并 -LR 为 0.34 (95% CI: 0.23~0.50),合并 DOR 为 15.46 (95% CI: 6.21~38.49),SROC 曲线下面积为 0.866 7 [SE(AUC)=0.038 4, $Q^*=0.797 3$,图 1]。

2.2.2 CDT(或%CDT)对 ALD 组与健康对照组诊断准确性评价的结果 阈值异质性检验 Spearman 相关系数为 -0.371 ($P=0.468$),表明各研究之间无阈值效应引起的异质性;非阈值性检验发现,Se、Sp、-LR 和 DOR 存在异质性 ($P<0.05$),但 +LR 无异质性, $P=0.084 2$ ($Q=9.70$)。综合分析检验结果发现,各研究间应存在异质性,应采用随机效应模型进行 Meta 分析。其合并 Se 为 73% (95% CI: 68%~78%),合并 Sp 为 89% (95% CI: 84%~93%),合并 +LR 为 5.62 (95% CI: 3.11~10.16),合并 -LR 为 0.35 (95% CI: 0.23~0.53),合并 DOR 为 27.76 (95% CI: 8.06~95.64),SROC 曲线下面积为

0.908 5(图 2)。

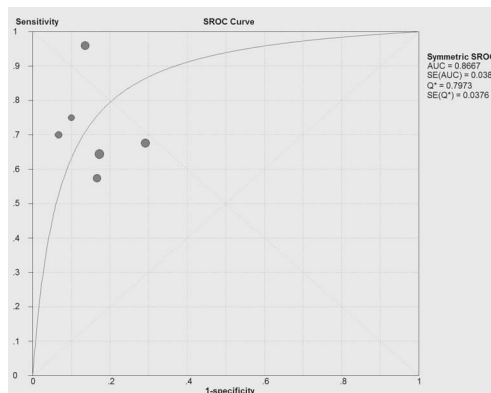


图 1 CDT(或%CDT)对 ALD 组与 NALD 组诊断评价的 SROC 曲线

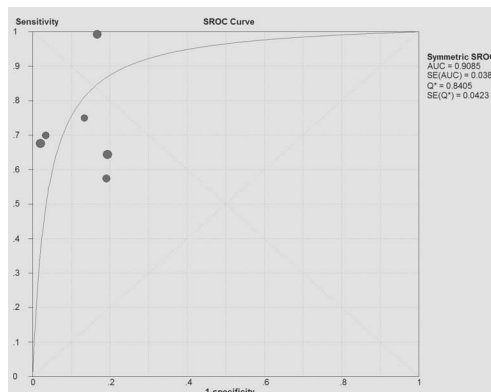


图 2 CDT(或%CDT)对 ALD 组与健康人群组诊断评价的 SROC 曲线

3 讨 论

传统的 ALD 诊断指标包括 AST、ALT、GGT、MCV 等,陈晓婷等^[9]发现 %CDT 应用对 ALD 的诊断意义大于 MCV 和 GGT,而 AST 和 ALT 的应用价值较低。本次研究全面收集 CDT 诊断 ALD 的相关中英文文献,采用 Meta 分析的方法,汇总 6 项研究的结果,进行效应合并,增大了样本含量,提高了检验效能,对 CDT 诊断 ALD 准确性的总体效应进行分析,为客观评价 CDT 在 ALD 诊断中的实用性提供依据。

本次研究对 CDT(或%CDT)诊断 259 例 ALD 患者、308 例 NALD 患者和 262 例健康人的准确性进行了系统评价。结果分析显示,应用该指标进行评价,ALD 组分别对 NALD 组和健康人群组诊断评价的合并 Se 为 72% 和 73%,说明有 28% 和 27% 的漏诊率和误诊率,同时其合并 -LR 为 0.34 和 0.35,提示在该指标不升高时,不能完全排除乙醇代谢对肝脏造成的损伤,因此不能单独用于 ALD 的诊断,应同时对患者的饮酒史进行调查后进行综合诊断;合并 Sp 为 82% 和 89%,在 ALD 的排除诊断中具有较高的价值;合并 +LR 为 4.20 和 5.62,提示 CDT(或%CDT)升高提示乙醇代谢导致肝脏损伤的可能性较大;合并 DOR 为 15.46 和 27.76,SROC 曲线下面积为 0.866 7 和 0.908 5,提示 CDT(或%CDT)对 ALD 的诊断效能比较高,能作为 ALD 诊断指标运用。

结合本次研究中的数据能客观评价 CDT 在诊断 ALD 中的实用性,为其临床应用提供了依据。CDT(或%CDT)对 ALD 进行诊断时,其排除诊断的准确性效能较高,但单独运用在 ALD 的诊断时还需要结合患者的饮酒史(下转第 2367 页)

异^[13]。其可能原因为:(1)检测方法原理、检测的试剂盒及试剂组成、检测仪器以及实验室检测条件差别导致检测的结果可能存在较大差异;(2)检测时间影响,部分患者入院时胸痛已持续发作,因无法判断胸痛开始的确切时间,一般将就诊时间定为发病时间。(3)参与统计分析的样本例数较小。根据本次统计结果确定本实验室心肌标志物检测结果的应用规则:(1)入院后 24 h 内 MYO $\geq$ 102.4 ng/mL、CK-MB $\geq$ 5.99 ng/mL、TnI-Ultra $\geq$ 0.273 ng/mL 且有相应临床症状者可考虑 AMI。(2)入院时检测上述心肌标志物结果未超出相应临床诊断临界值时,应进一步观察,并建议间隔 2~4 h 后再次检测。(3)发病 24 h 内 TnI-Ultra 有 1 次检测结果大于诊断临界值,CK-MB 有 2 次结果超过诊断临界值可考虑 AMI。(4)因为 MYO 在胸痛发作后 2 h 即可升高,6~9 h 达高峰,但是其检测窗口期较短,回降到诊断临界值的时间较快,AMI 发生 16 h 后测定易出现假阴性结果,所以 MYO 在入院后 24 h 内检测阴性并不能排除 AMI,此时应联合检测 CK-MB、TnI-Ultra 进行判断。

综上所述,心肌标志物 MYO、CK-MB、TnI-Ultra 对 AMI 的诊断具有良好的诊断性能和临床价值,同时各实验室应根据自身的检测条件确定其最佳的临床诊断临界值,并明确各标志物的应用规则。

参考文献

- [1] 周新,府伟灵.临床生物化学与检验[M].北京:人民卫生出版社,2009:240-254.
- [2] Wu AH,Apple FS,Gibler WB,et al. National academy of clinical biochemistry standards of laboratory practice;recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases[J]. Clin Chem,1999,45(7):1104-1121.
- [3] 刘晓峰,陈雪礼,郝猛,等.疑似心肌梗死患者 cTnI,Mb,CK-MB 联合测定临床分析[J]. 国际检验医学杂志,2011,32(14):1635-1636.

- [4] 汪明星.心肌蛋白和肌酸激酶同工酶作为心肌梗死标志物价值探讨[J]. 检验医学与临床,2011,8(17):2116-2117.
- [5] 郭玮,宋斌斌,苏曦,等.心肌标志物在急性心肌梗死诊断时的临界值分析[J]. 上海医学检验杂志,2003,18(1):12-14.
- [6] 庾少梅.应用 ROC 曲线定量分析 cTnI 在心肌梗死诊断中的作用[J]. 广州医药,2004,35(6):28-30.
- [7] 郭占军,杨焕云,赵华,等.应用 ROC 曲线分析肌钙蛋白和高敏 C 反应蛋白对急性心肌梗死的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志,2006,27(10):887-889.
- [8] 贺嘉蕾,吴玲.心肌损伤标志物对急性心肌梗死诊断价值的 ROC 分析[J]. 中国医学检验杂志,2006,7(5):329-331.
- [9] 林锦渊,梁问敬.三种心肌损伤标志物在急性心肌梗死早期诊断中的价值[J]. 咸宁学院学报:医学版,2006,20(5):381.
- [10] 周新,涂植光.临床生物化学和生物化学检验[M]. 3 版.北京:人民卫生出版社,2003:466-468.
- [11] 杨有业,张秀明.临床方法学评价[M]. 北京:人民卫生出版社,2008:352-355.
- [12] 郭占军,赵华,杨焕云,等.应用 ROC 曲线分析 cTnI 和 CK-MB 对 AMI 的诊断价值[J]. 检验医学与临床,2006,17(5):28-30.
- [13] Heeschen C,Goldmann BU,Moeller RH,et al. Analytical performance and clinical application of a new rapid bedside assay for the detection of serum cardiac troponin I [J]. Clin Chem,1998,44(9):1925-1930.

(收稿日期:2013-01-21 修回日期:2013-03-12)

(上接第 2364 页)
进行综合评价。上述研究结果还需要更多设计科学、严谨的临床试验验证。

参考文献

- [1] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组.酒精性肝病诊疗指南(2010 年修订版)[J]. 中华肝脏病杂志,2010,18(3):167-170.
- [2] Mann RE,Smart RG,Govoni R. The epidemiology of alcoholic liver disease[J]. Alcohol Res Health,2003,27(3):209-219.
- [3] 田丽艳,陆伦根.2010 年美国肝病学会酒精性肝病指南解读[J]. 中国肝脏病杂志:电子版,2011,3(3):33-35.
- [4] Stadheim LM,O'brien JF,Lindor KD,et al. Value of determining carbohydrate-deficient transferrin isoforms in the diagnosis of alcoholic liver disease [J]. Mayo Clin Proc,2003,78(6):703-707.
- [5] Rubio M,Caballeria J,Deulofeu J,et al. Carbohydrate-de-

- ficient transferrin as a marker of alcohol consumption in male pations with liner disease[J]. Alcohol Clin Exp Res,1997,21(5):923-927.
- [6] Meregalli M,Giacomini V,Lino S,et al. Carbohydrate-deficient transferrin in alcohol and nonalcohol abusers with liver disease[J]. Alcohol Clin Exp Res,1995,19(6):1525-1527.
- [7] Liu YS,Xu GY,Cheng DQ,et al. Determination of serum carbohydrate-deficient transferrin in the diagnosis of alcoholic liver disease [J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int,2005,4(2):265-268.
- [8] 肖燕,杨蓓英,杨顺. 缺糖基转铁蛋白检测在酒精性肝病诊断中的应用价值[J]. 苏州大学学报:医学版,2008,28(2):266-268.
- [9] 陈晓婷,童明庆,蒋理,等. 缺糖基转铁蛋白对酒精性肝病的诊断[J]. 临床检验杂志,2003,21(5):277-278.

(收稿日期:2013-01-10 修回日期:2013-02-12)