

- 分析[J]. 中国社会医学杂志, 2015, 32(5): 385-387.

[2] 谢淑萍, 赵立杰, 刘清. 脑卒中对患者生活质量影响的分析[J]. 神经疾病与精神卫生, 2001, 1(2): 46-47.

[3] 李亚芹, 张丽娟. 心理护理及沟通技巧在脑卒中康复工作中的作用[J]. 河北医学, 2011, 17(9): 1260-1261.

[4] 范嘉琦, 朱韞钰, 陈文华, 等. 娱乐疗法对脑卒中患者社会交往能力的影响[J]. 中国康复理论与实践, 2010, 16(3): 262-263.

[5] 方敏, 陈治军, 武栋成. 干细胞移植治疗缺血性脑卒中的研究进展[J]. 卒中与神经疾病, 2012, 19(2): 123-127.

[6] 吴玉华, 金萍萍, 周群, 等. 脑卒中后遗症患者 361 例社区康复护理疗效观察[J]. 上海医药, 2012, 33(16): 37-39.
- [7] SCHMID A A, KROENKE K, HENDRIE H C, et al. Poststroke depression and treatment effects on functional outcomes[J]. Neurol, 2011, 76(11): 1000-1005.

[8] 叶芬, 张清, 柴倩文. 城市社区居家失能老人生命质量的现状[J]. 中国老年学, 2016, 36(18): 4590-4592.

[9] 刘姿瑶. 心理护理在脑卒中患者康复治疗中的作用[J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(6): 218-219.

[10] 朱轼婷. 脑卒中患者及家属对康复的误区及对策[J]. 按摩与康复医学, 2012, 3(23): 227-228.
- (收稿日期: 2017-08-21 修回日期: 2017-10-29)

• 临床探讨 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 07. 038

联合检测血清 CEA、NSE 及 CYFRA21-1 对肺癌诊断价值的 Meta 分析

李结周

(海南省海口市澄迈县人民医院检验科 571900)

摘要:目的 采用 Meta 分析方法系统评价血清癌胚抗原(CEA)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)和细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)对肺癌的联合诊断价值。**方法** 在 Cochrane Library 图书馆、Pubmed、Medline、中国知网和重庆维普等数据库中检索血清 CEA、NSE 和 CYFRA21-1 联合检测诊断肺癌的相关文献,检索年限为 2007 年 1 月至 2016 年 12 月。根据 Cochrane 系统评价方法筛选文献并提取数据,采用 Review manager 5、Stata ME 12.0 和 Meta-Disc1.4 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入文献 12 篇,合并灵敏度为 0.85(95%CI: 0.83~0.87),特异度为 0.87(95%CI: 0.85~0.89),诊断比值比为 43.50(95%CI: 29.10~64.80),受试者工作特征曲线下面积为 0.93(95%CI: 0.90~0.95)。**结论** 联合检测血清 CEA、NSE 及 CYFRA21-1 具有较高的诊断价值,是辅助诊断肺癌较好的组合标志物。

关键词:癌胚抗原; 神经元特异性烯醇化酶; 细胞角蛋白 19 片段; 肺癌

中图法分类号:R734.2 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2018)07-1006-03

肺癌是我国最常见的恶性肿瘤,其中男性近 5 年患病率居恶性肿瘤第 2 位^[1]。最新研究表明,2015 年我国肺癌新发病例 73.3 万,死亡病例 61.0 万,发病率和病死率均居恶性肿瘤首位^[2]。由于肺癌患者早、中期症状不明显,就诊时多已到晚期或发生转移,错过了治疗的最佳时机。目前,血清肿瘤标志物仍然是早期筛查肺癌的有效手段^[3]。肿瘤标志物,如神经元特异性烯醇化酶(NSE)、癌胚抗原(CEA)和细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)等在临床上使用较广泛,但联合检测的诊断效能却差异较大。因此,本研究采用 Meta 分析的策略系统评价联合检测血清 CEA、NSE 和 CYFRA21-1 对肺癌的诊断价值,为肺癌的辅助诊断提供循证医学证据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 计算机检索策略 检索数据库包括 Cochrane Library 图书馆、Pubmed、Medline、中国生物医学数据库(CMB)、中国知网(CNKI)和重庆维普(VIP)数据

库。收集 2007 年 1 月至 2016 年 12 月公开发表的联合检测血清 CEA、NSE 和 CYFRA21-1 对肺癌诊断价值的相关文献。中文检索词包括 CEA、NSE、CYFRA21-1 和肺癌等。

1.2 提取方法 由 2 名研究者分别独立评价文献,通过阅读标题和摘要进行初步筛选,排除不符合标准的文献。根据系统评价标准对文献进行质量评价,如有争议,讨论解决分歧 QUADAS^[4]。

1.3 纳入及排除标准

1.3.1 纳入标准 (1)血清 CEA、NSE 和 CYFRA21-1 联合诊断肺癌的相关论著;(2)金标准为病理诊断,文献包括患者病理类型、患者年龄、性别,试剂和测定方法等基本信息;(3)文章提供血清 CEA、NSE 和 CYFRA21-1 的灵敏度、特异度或可用于计算诊断实验相关指标的数据信息;(4)每组病例数应大于 50 例。

1.3.2 排除标准 (1)疾病组或对照组为小样本数

据($n<50$);(2)数据资料不全或有误,检测方法不明或不能进行 Meta 定量分析的文献;(3)较早发表的文献(2007 年 1 月以前)、综述、重复发表论文、会议记录和大会发言等。

1.4 统计学处理 采用 Stata ME12. 0^[5] 和 Meta-Disc 1. 4 软件计算灵敏度、特异度、阳性似然比、阴性似然比、诊断优势比(DOR)和受试者工作特征曲线(SROC)下面积(AUC)和 95% 置信区间(CI),以 Q 指数评价诊断试验的准确度。以 Cochrane-Q 检验异质性,如存在异质性($I^2>50\%$ 或 $P<0. 05$),采用随机效应模型,反之则采用固定效应模型。以 Spearman 相关系数(r)判断是否存在阈值效应,以 Deeks 漏斗图评估发表偏倚。

2 结 果

2.1 检索结果 检索文献 203 篇,阅读标题和摘要后排除 179 篇,初步纳入文献 24 篇。阅读全文后排除文献 12 篇,按纳入、排除标准最终纳入文献 12 篇^[6-17],其中肺癌组 1 178 例,对照组 1 214 例,纳入文献质量 QUADAS 得分为 7. 0~9. 0 分,平均 8. 0 分,文献质量较好。

2.2 汇总分析 血清 CEA、NSE 和 CYFRA21-1 联合检测诊断肺癌的 Meta 分析结果显示,12 篇文献合并的灵敏度为 0. 85(95%CI:0. 83~0. 87),特异度为 0. 87(95%CI:0. 85~0. 89),见图 1。诊断比值比为 43. 50(95%CI:29. 10~64. 80),AUC 为 0. 93(95%CI:0. 90~0. 95), Q^* 为 0. 87,见表 1、图 2。

表 1 纳入文献的合并效应量

项目	合并效应量	95%CI	I^2	χ^2	P
灵敏度	0. 85	0. 83~0. 87	0. 72	40. 2	0. 000
特异度	0. 87	0. 85~0. 89	0. 72	40. 0	0. 000
阳性预测值	6. 62	4. 97~8. 82	0. 72	39. 3	0. 000
阴性预测值	0. 17	0. 14~0. 22	0. 63	29. 7	0. 002
诊断优势比	43. 50	29. 10~64. 80	0. 56	25. 1	0. 009

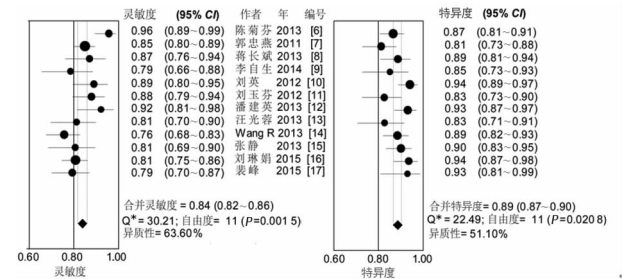


图 1 联合检测血清 CEA、NSE 和 CYFRA21-1 对肺癌诊断价值的灵敏度和特异度森林图

2.3 阈值效应和发表偏倚 SROC 曲线中各研究点散在分布,无肩臂状外观,灵敏度与特异度对数的 Spearman 相关系数表明不存在阈值效应($r=0. 217$, $P=0. 499$),见图 2。Deeks 漏斗图提示纳入研究无发

表偏倚($t=-0. 13$, $P=0. 900$),见图 3。

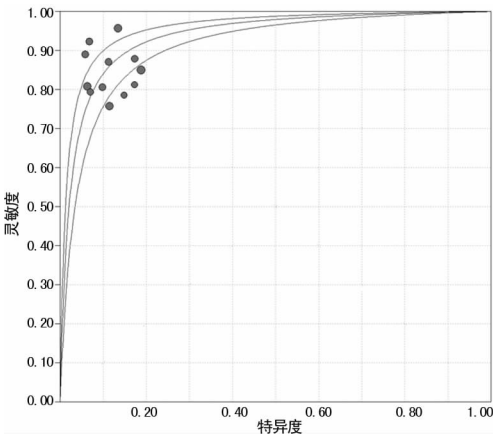


图 2 联合检测血清 CEA、NSE 和 CYFRA21-1 对肺癌诊断价值的 SROC 曲线

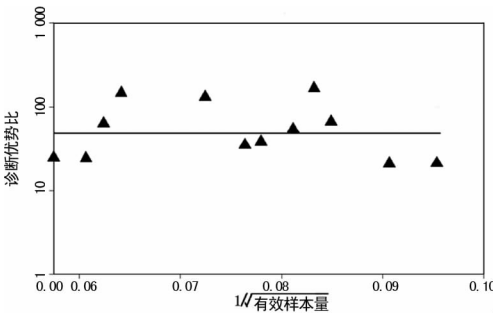


图 3 联合检测血清 CEA、NSE 和 CYFRA21-1 对肺癌诊断价值的 Deeks 漏斗图

2.4 亚组分析 由表 1 可知,纳入研究间有一定的异质性,本研究中电化学发光法纳入文献 6 篇,化学发光法 5 篇,酶联免疫吸附试验 1 篇。电化学发光法合并的灵敏度、特异度、阳性预测值、DOR 和 AUC 与化学发光法无差异无统计学意义($P>0. 05$),见表 2。亚组分析中电化学发光法合并灵敏度的 I^2 均低于 50%,异质性有一定改善。

表 2 联合检测血清 CEA、NSE 和 CYFRA21-1 对肺癌诊断价值的亚组分析

亚组	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值	DOR	AUC
电化学发光	0. 84	0. 88	6. 96	0. 18	42. 0	0. 928
I^2	0. 33	0. 63	0. 61	0. 25	0. 52	—
化学发光	0. 87	0. 86	6. 09	0. 13	52. 4	0. 939
I^2	0. 87	0. 84	0. 84	0. 84	0. 73	—

注:“—”表示无数据

3 讨 论

CEA、NSE 和 CYFRA21-1 是临床上诊断肺癌常用的标志物,但由于研究目的不同、纳入人群和样本量等导致结果差异较大,较难为临床肺癌的辅助诊断提供循证医学证据。本研究中,联合检测血清 CEA、NSE 和 CYFRA21-1 合并的灵敏度和特异度均在

85.00%以上,AUC 达到 0.93,DOR 达到 43.50,表明联合检测血清 CEA、NSE 和 CYFRA21-1 对肺癌有较高的辅助诊断价值。纳入研究的 Spearman 相关系数差异无统计学意义($P>0.05$),表明纳入研究无阈值效应。Deeks 漏斗图提示无偏倚。因此,纳入研究的综合结果较为可靠。此外,联合检测血清 CEA、NSE 和 CYFRA21-1 的阳性预测值均低于 10.0,阴性预测值均大于 0.10,提示联合检测血清 CEA、NSE 和 CYFRA21-1 不足以确诊或排除肺癌,尚需联合其他标志物或检测手段以提高肺癌的诊断效能。

此次 Meta 分析提示,纳入研究存在一定的异质性:在国内研究中,蒋长斌等^[8]、汪光蓉等^[13]对照组仅为肺部良性疾病患者,张静等^[15]、刘琳娟等^[16]对照组仅为健康体检者,可能增加研究的异质性。此外,纳入研究中方法的差异也可能会增加研究的异质性。按测定方法亚组分析,合并的灵敏度和特异度的异质性有一定改善,但部分指标异质性有所增加,提示不同的测定方法也可能会影响本次研究的异质性。

本研究存在一定的局限性:(1)人为排除了对照组或疾病组小样本文献($n<50$),在提高了大样本带来准确性的同时可能带来了选择性偏倚。(2)纳入的 12 篇文献均未提供是否盲法,均为回顾性研究,可能影响结果的准确性,需更多前瞻性大样本进一步验证。(3)研究人群的年龄、性别构成和肺癌的分型、分期以及分组均对 Meta 分析结果的可靠性有一定影响。(4)本次研究仅限于中、英文文献,可能漏掉其他部分有价值的研究结果。(5)纳入研究中,中文文献 11 篇,英文文献 1 篇,均为中国人群报道,故需更多英文文献加以佐证。(6)此外,由于会议记录,未发表的论文和其他灰色文献难以获取,可能会漏掉部分阴性结果。

综上所述,联合检测血清 CEA、NSE 和 CYFRA21-1 具有较高灵敏度和特异度,有助于肺癌的辅助诊断,但需更多高质量,大样本前瞻性研究加以证实。

参考文献

[1] ZHENG R,ZENG H,ZHANG S,et al. National estimates of cancer prevalence in China, 2011 [J]. Cancer Lett, 2016,370(1):33-38.

[2] CHEN W,ZHENG R,BAADE P D,et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.

[3] 舒媚,吴振兴,朱振亮,等. 血清肿瘤标志物联合检测在肺癌诊断中的价值[J]. 中华全科医学,2016,14(6):1019-1021.

[4] WHITING P F,RUTJES A W,WESTWOOD M E,et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies[J]. Ann Intern Med,2011,155(8):529-536.

[5] BAGOSAGOS P G. Meta-analysis in Stata using gllamm [J]. Res Synth Methods,2015,6(4):310-332.

[6] 陈菊芬. 肿瘤标志物 CYFRA21-1、NSE 及 CEA 联合检测在肺癌诊断中的价值[J]. 实用临床医药杂志,2013,17(15):20-22.

[7] 郭忠燕,方晓慧,申咏梅,等. 血清多种肿瘤标志物联合检测对肺癌的诊断价值[J]. 苏州大学学报(医学版),2011,31(5):789-792.

[8] 蒋长斌,崔邦平,代文莉,等. 联合检测 CEA、NSE 及 CYFRA21-1 对胸腔积液性质鉴定的临床价值[J]. 标记免疫分析与临床,2013,20(6):401-403.

[9] 李自生,王永生,秦文燕,等. 血清 CEA、CYFRA21-1、NSE、CA724 联合检测对肺癌的诊断价值[J]. 蚌埠医学院学报,2014,39(4):535-537.

[10] 刘英,景超. 联合检测血清 NSE、CEA 和 CYFRA21-1 对肺癌的诊断价值[J]. 成都医学院学报,2012,7(3z):1-2.

[11] 刘玉芬. 肿瘤标志物联合检测对肺癌早期诊断及病理分型的意义[J]. 社区医学杂志,2012,10(13):6-8.

[12] 潘建英. 联合检测 CEA、CYFRA21-1、NSE 在肺癌诊断中的意义[J]. 临床和实验医学杂志,2013,12(14):1140-1141.

[13] 汪光蓉,王强,凡瞿明,等. 血清 NSE、CEA、SCC、CYFRA21-1 和 ProGRP 联合检测诊断肺癌及与其病理分型的关系[J]. 现代检验医学杂志,2013,28(5):89-92.

[14] WANG R,WANG G Q,ZHANG N,et al. Clinical evaluation and cost-effectiveness analysis of serum tumor markers in lung cancer [J]. Biomed Res Int, 2013,2013(4): 195692.

[15] 张静,贾继敏. 血清肿瘤标志物联合检测在肺癌诊断中的临床应用[J]. 中国基层医药,2013,20(18):2775-2776.

[16] 刘琳娟,张书耕,张青云,等. 肿瘤标志物联合检测在肺癌诊断中价值[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2015,29(2): 177-179.

[17] 裴峰,宋立彪,宋瑛,等. 血清 CYFRA21-1、NSE 和 CEA 对非小细胞肺癌辅助诊断的价值分析[J]. 海南医学院学报,2015,21(4):530-533.

(收稿日期:2017-08-24 修回日期:2017-10-29)