

## • 临床检验研究论著 •

VEGF 诊断原发性肝癌准确性的 Meta 分析及系统评价<sup>\*</sup>熊 波, 杨慧洁, 余 爽, 鲍依稀<sup>△</sup>

(重庆医科大学附属第二医院检验科 400010)

**摘要:**目的 通过 Meta 分析及系统评价评估血管内皮生长因子(VEGF)对原发性肝癌的诊断价值。方法 通过计算机检索及手工查询获得 VEGF 诊断原发性肝癌的文献, 通过纳入及排除标准筛选文献并提取数据, 采用 Meta Disc1.4 软件检验研究间异质性, 并对诊断准确度指标进行 Meta 分析, 绘制综合受试者工作特性曲线(SROC)。结果 VEGF 诊断原发性肝癌的汇总灵敏度、特异度及诊断优势比分别为 0.70(95%CI: 0.67~0.73)、0.86(95%CI: 0.84~0.87)、17.27(95%CI: 11.32~26.33)。SROC 曲线下面积(AUC)为 0.892 1, Q 指数为 0.822 1。结论 VEGF 在原发性肝癌的诊断中具有较好的灵敏度及准确性, 可作为诊断原发性肝癌的重要指标。

**关键词:**肝肿瘤; 内皮生长因子; Meta 分析; 诊断

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.10.004

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2012)10-1160-03

Diagnostic value of vascular endothelial growth factor for primary liver cancer: a meta-analysis<sup>\*</sup>Xiong Bo, Yang Huijie, Yu Shuang, Bao Yixi<sup>△</sup>

(Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

**Abstract: Objective** To assess the diagnostic value of serum vascular endothelial growth factor(VEGF) for primary liver cancer. **Methods** Literatures about researches on the clinical usage of VEGF for the diagnosis of primary liver cancer were retrieved by using computer or manually sought, and data were extracted from enrolled literatures. Heterogeneity between enrolled literatures were analyzed by using Meta Disc1.4 software, and the diagnostic accuracy was analyzed by Meta analysis and receiver operating character(ROC) curve. **Results** Pooled sensitivity, specificity and diagnostic odds ratio(DOR) were 0.70(95%CI: 0.67-0.73), 0.86(95%CI: 0.84-0.87) and 17.27(95%CI: 11.32-26.33) respectively. The area under ROC curve(AUC) and Q index were 0.892 1 and 0.822 1. **Conclusion** VEGF might have reasonable sensitivity and specificity, and could play an important role for the diagnosis of primary liver cancers.

**Key words:** liver neoplasms; endothelial growth factors; Meta-Analysis; Diagnosis

血管内皮生长因子(VEGF)是一类可特异性促进血管内皮细胞分裂、促进血管形成的糖蛋白, 是目前已知最强的直接作用于血管内皮细胞的生长因子。大量实验已证明, VEGF 在肝癌患者的诊断、转移、治疗、预后及复发评估中有重要作用。本文通过 Meta 分析评价 VEGF 对原发性肝癌的诊断价值。

## 1 资料与方法

**1.1 文献检索** 选取国内外发表的以检测血清血管内皮生长因子(VEGF)诊断原发性肝癌的文献。以“肝癌、血管内皮生长因子、血清、诊断”为中文主题词检索中国知网、中国生物医学文献数据库、维普及万方数据库。以“primary liver cancer、vascular endothelial growth factor、serum、diagnosis”为英文主题词检索 Pub med、EMBASE 等数据库。并通过阅读参考文献以扩大检索范围。语言限定为中、英文。

## 1.2 纳入及排除标准

**1.2.1 纳入标准** (1)研究对象为中国人群;(2)病例组以病理检查和(或)临床诊断为标准诊断的原发性肝癌患者;(3)对照组以非肝癌患者为研究对象,且必须包括良性肝病患者;(4)必须能从文献中获得完整四格表数据。

**1.2.2 排除标准** (1)研究对象同时合并其他肿瘤,无法获得单独的肝脏肿瘤数据;(2)研究对象不完整;(3)无法提取完整

四格表数据;(4)动物、体外试验;(5)综述、病例报告、信件、会议文章。

**1.3 测量指标** 灵敏度、特异度、诊断优势比(DOR)、综合受试者特性曲线(summary receiver operating characteristics, SROC)及曲线下面积(area under the curve, AUC)和 Q 指数等。

**1.4 质量评价及数据提取** 两名研究者分别独立根据 QUADAS(quality assessment of diagnostic accuracy studies)的 14 项条目对入选文献进行质量评价,并提取数据。提取主要资料包括作者、发表年限、研究对象、实验人数、检测方法、实验设计、诊断阈值、真阳性、真阴性、假阳性、假阴性等。若有不一致处通过协商解决或向专家咨询解决。

**1.5 统计学处理** 采用 Spearman 相关分析检测有无阈值效应引起的异质性。对其他因素所致异质性进行 Q 检验( $\chi^2$  检验),并通过 Meta 回归分析及亚组分析探索异质性来源。如果存在异质性效应则采用随机效应模型合并灵敏度、特异度、DOR;反之则采用固定效应模型。同时根据 Moses' 线性模型绘制 SROC, 并计算 AUC 及 Q 指数。采用 Meta Disc1.4 软件进行分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 检索结果及质量评估** 16 篇文献入选,共 2 312 例研究

\* 基金项目:重庆市科委资助计划项目(CSCT 2009BB5399);重庆市卫生局中医药科技资助项目(2010-2-147)。△ 通讯作者, Tel: (023) 63693729; E-mail: yixibao@163.com。

对象,其中病例组 1 037 例,对照组 1 275 例。各纳入文献基本特征见表 1。所有文献均采用 ELISA 法,均未采用盲法。其中 8 篇文献对照组仅含肝炎或肝硬化,3 篇文献同时采用临床

或病理诊断标准。QUADAS 条目及纳入文献质量评价见表 2。

表 1 纳入文献的基本特征

纳入文献	时间(年)	年龄(岁)	诊断标准	试剂盒	临界值(pg/mL)	TP	FP	FN	TN
陈寒超和李玉英 <sup>[1]</sup>	2008	59.4	临床	晶美	250.0	57	33	14	57
李润青等 <sup>[2]</sup>	2010	51.0	病理	R&D	NR	31	8	40	89
闫兆平和李群 <sup>[3]</sup>	2009	62.0	病理	博士德	569.6	10	3	2	33
赵志国等 <sup>[4]</sup>	2008	51.7	病理	晶美	250.0	29	9	11	91
李鹏等 <sup>[5]</sup>	2010	57.1	病理	ADL	30.5	16	3	50	13
裴旭东等 <sup>[6]</sup>	2011	NR	临床	晶美	744.0	64	32	26	135
李敏等 <sup>[7]</sup>	2009	55.3	临床或病理	NR	280.0	76	8	10	87
周慧等 <sup>[8]</sup>	2004	51.7	临床	森雄	200.0	22	3	13	39
关小勇 <sup>[9]</sup>	2008	57.0	临床	NR	235.0	29	6	11	54
王其春和李国平 <sup>[10]</sup>	2008	56.4	临床或病理	晶美	700.0	37	13	6	81
赵建军等 <sup>[11]</sup>	2001	54.0	临床	R&D	227.2	89	11	26	59
林春燕等 <sup>[12]</sup>	2006	58.0	临床	博士德	235.0	27	5	11	44
雷光文等 <sup>[13]</sup>	2008	43.2	临床	尚柏	NR	56	24	23	99
侯振江等 <sup>[14]</sup>	2006	44.7	临床	尚柏	251.0	103	12	43	49
姚中吉等 <sup>[15]</sup>	2004	NR	临床或病理	R&D	247.0	50	8	19	77
Yao 等 <sup>[16]</sup>	2005	45.4	临床	R&D	280.0	30	6	6	84

TP: 真阳性; FP: 假阳性; TN: 真阴性; FN: 假阴性; NR: 未报道。

表 2 QUADAS 条目及纳入文献质量评价(%)

条目内容	是	否	不清楚
病例谱是否包含了各种疾病及易混淆的疾病病例?	50	50	0
研究对象的选择标准是否明确?	100	0	0
“金标准”是否能准确区分有病、无病状态?	100	0	0
“金标准”和待评价实验检测的间隔时间是否足够短,以避免出现疾病病情的变化?	100	0	0
是否所有的样本或随机选择样本均接受了“金标准”实验?	0	0	100
是否所有病例无论待评价实验结果如何均采用了相同“金标准”实验?	81	19	0
“金标准”实验是否独立于待评价实验?	100	0	0
待评价实验的操作是否描述得足够清楚且可重复?	100	0	0
“金标准”实验操作是否描述得足够清楚且可重复?	100	0	0
待评价实验结果判断是否在不知晓“金标准”实验结果的情况下进行的?	0	0	100
“金标准”实验结果判断是否在不知晓待评价实验结果的情况下进行的?	0	0	100
当解释实验结果时可获得的临床资料是否与实际应用中获得的临床资料一致?	100	0	0
是否报告了难以解释的中间实验结果?	100	0	0
是否对推出病例进行了解释?	100	0	0

**2.2 异质性分析** 本研究中 Spearman 相关系数为 -0.169,  $P=0.531$ , 提示不存在阈值效应。通过 Q 检验提示入选文献间存在除外阈值效应的其他异质性来源。考虑诊断标准、试剂盒、病例谱及病例组研究规模等为可能异质性来源,进行 Meta 回归分析,结果研究规模是导致异致性的来源( $P=0.002$ )。再进行亚组分析见表 4。

**2.3 统计结果分析** Meta 分析合并效应量时采用随机效应模型。VEGF 汇总灵敏度、特异度、DOR 分别为 0.70(95% CI: 0.67~0.73)、0.86(95% CI: 0.84~0.87)、17.27(95% CI:

11.32~26.33)。根据 Moses' 模型,本研究 VEGF 的 SROC 曲线为对称型, AUC 为 0.892 1, Q 指数为 0.822 1。

表 4 亚组分析结果

研究规模	灵敏度	特异度	DOR	$P^*$
小样本( $n \leq 50$ )	0.75	0.90	31.47	0.784
大样本( $n > 50$ )	0.68	0.83	11.94	0.000

\*: 指 DOR 相应  $P$  值。

### 3 讨 论

本研究通过Meta分析及系统评价探讨VEGF对原发性肝癌的诊断价值。通过文献检索,根据纳入及排除标准16篇文献入选。汇总灵敏度及特异度分别为0.70、0.86,提示VEGF对于肝癌的诊断具有一定价值。VEGF的AUC为0.8921,提示VEGF对原发性肝癌具有较好诊断价值。徐建业等<sup>[17]</sup>通过Meta分析发现,甲胎蛋白(AFP)临界值若以中国抗癌协会推荐的400 ng/mL为标准,其汇总灵敏度仅为0.42,虽然特异度较高(0.97),其AUC仅为0.6575。因此,相比AFP,VEGF有较好的诊断准确性,可用于原发性肝癌的诊断。

本研究异质性检验显示入选文献间存在显著异质性,通过Meta回归分析发现,病例组研究规模是导致异质性的主要来源。亚组分析提示小样本量文献具有较高同质性,而大样本文献异质性仍然明显。可能与大样本个体间差异显著如基础疾病、肝癌分期等有关,但入选文献均未报道肝癌患者基础疾病如慢性肝炎、肝硬化、酒精性肝脏疾病及肝癌临床分期情况等。

本文不足:(1)并非所有文献都具有完整病例谱、相同诊断标准,且均未采用盲法,可能引起偏倚和变异;(2)入选对象仅限于中国人群,语言仅限与中、英文,可能引起发表偏倚。

总之,肝癌患者血清VEGF水平明显升高,具有较好的灵敏度及诊断效能,可用于肝癌的早期诊断。与AFP联合检测可明显提高肝癌诊断的灵敏度及准确性。

### 参考文献

- [1] 陈寒超,李玉英. AFP、AFU、VEGF联检在PHC中的应用[J]. 放射免疫学杂志,2008,21(4):327-329.
- [2] 李润青,姜菲菲,赵秀英,等. Logistic回归及ROC曲线综合评价 AFP、AFU、VEGF联合检测对原发性肝癌的诊断价值[J]. 北京医学,2010,32(12):961-964.
- [3] 同兆平,李群. VEGF检测对肝细胞癌的诊断价值[J]. 齐鲁医学杂志,2009,24(1):13-14.
- [4] 赵志国,李建辉,单保恩. 甲胎蛋白联合血管内皮生长因子和胰岛素样生长因子Ⅱ检测肝细胞癌的研究[J]. 临床荟萃,2008,23(5):325-327.

(上接第1159页)

与Mima等<sup>[11]</sup>研究结果一致,表明需要进一步研究有价值的DN早期标志物。

### 参考文献:

- [1] 郭学军,邹移海,吴凌,等. 链脲佐菌素诱导SD和Wistar大鼠糖尿病模型的影响因素[J]. 中国实验动物学报,2008,16(4):301-304.
- [2] 王立,潘长玉,黄兆坚,等. 大鼠尿清蛋白放免测定方法的建立及血管紧张素转换酶抑制剂对其排泄率的影响[J]. 中华内分泌代谢杂志,1999,15(2):164-167.
- [3] Mima A, Takeshi M, Hidenori A, et al. Angiotensin II-dependent Src and Smad1 signaling pathway is crucial for the development of diabetic nephropathy[J]. Laboratory Investigation, 2006, 86(9): 927-939.
- [4] 唐艳阁. 益气养阴活血法对糖尿病大鼠肾脏的保护作用及对肾组织结缔组织生长因子表达的影响[D]. 石家庄:河北医科大学, 2010.
- [5] Cai Y, Chen JW, Jiang JM, et al. Zhen-wu-tang, a blended traditional Chinese herbal medicine, ameliorates proteinuria and renal damage of streptozotocin-induced diabetic nephropathy in rats [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2010, 131(1): 88-94.

- [6] 胡怡秀. 糖尿病肾病动物模型研究进展[J]. 国外医学卫生学分册,2008,35(6):338-343.
- [7] 原军英. 链脲佐菌素诱导大鼠糖尿病肾病模型研究进展[J]. 山西医药杂志,2009,38增刊:66-68.
- [8] Tesch GH, Allen TJ. Rodent models of streptozotocin-induced diabetic nephropathy[J]. Nephrology, 2007, 12(3): 261-266.
- [9] 倪剑红,张明洁. 尿微量清蛋白、糖化血红蛋白及尿酸检测对糖尿病早期肾小球损害的意义[J]. 国际检验医学杂志,2010,31(12): 1369-1370.
- [10] 王宏斌,夏先考. 应用ROC曲线评价尿蛋白定量与定性检测对蛋白尿的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志,2011,32(9):986-987.
- [11] Mima A, Arai H, Matsubara T, et al. Urinary Smad1 is a novel marker to predict later onset of mesangial matrix expansion in diabetic nephropathy[J]. Diabetes, 2008, 57(6): 1712-1722.

(收稿日期:2011-10-09)

- [12] 林春艳,曹海燕,辛丽亚. 血清中VEGF与AFP联合检测在原发性肝癌辅助诊断中的研究[J]. 哈尔滨医科大学学报,2006,40(6):483-485.
- [13] 雷光文,衡爱萍,史锋庆,等. 原发性肝癌患者血清AFP、VEGF、IGF-II联检的临床价值[J]. 国际检验医学杂志,2008,29(1):83-84.
- [14] 侯振江,王秀文,张丽华,等. 原发性肝癌患者血清leptin、VEGF和APP表达的意义[J]. 国际检验医学杂志,2006,14(33):3195-3200.
- [15] 姚中吉,潘辅全,王秀桂,等. 原发性肝癌患者血清中血管内皮生长因子的研究[J]. 中国热带医学,2004,4(5):697-698.
- [16] Yao D, Wu X, Zhu Y, et al. Quantitative analysis of vascular endothelial growth factor, microvascular density and their clinicopathologic features in human hepatocellular carcinoma[J]. Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International, 2005, 4(2): 220-226.
- [17] 徐建业,林丁,李伟道,等. 甲胎蛋白诊断原发性肝癌准确性的系统评价[J]. 中国循证医学杂志,2009,9(5):525-530.

(收稿日期:2011-10-28)