

• 临床检验研究论著 •

胃癌相关抗原 MG7-Ag 对胃癌诊断价值的 Meta 分析

袁先武, 何仕钦, 黎阿龙

(贵州省沿河县人民医院检验科, 贵州沿河 565300)

摘要:目的 探讨胃癌相关抗原 MG7-Ag 对胃癌的诊断价值。方法 检索 Pubmed、Embase、ISI Web of Knowledge、中国知网、维普和万方等数据库,检索时间截止到 2013 年 4 月 5 日。QUADAS 量表用于对纳入文献进行质量评估。Stata12 和 Meta-DiSc 软件用于分析纳入文献的异质性检验和 Meta 分析。结果 检索到 610 篇文章,7 篇文献含 4 516 例患者符合纳入标准。评估其灵敏度、特异度、阳性似然比、阴性似然比和曲线下面积分别为:0.72(95%CI:0.68~0.76)、0.94(95%CI:0.93~0.94)、6.09(95%CI:3.36~11.07)、0.34(95%CI:0.21~0.56)和 0.893 4。结论 综合研究结果表明, MG7-Ag 在诊断胃癌时灵敏度为 0.72,比现用的诊断标志物癌胚抗原(CEA)、糖蛋白抗原 CA50 和糖蛋白抗原 CA19-9 灵敏度高;特异度达 0.94,有很高的排除其他疾病的价值,可作为胃癌诊断的标志物。

关键词:胃肿瘤; Meta 分析; 敏感性与特异性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.05.018

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)05-0549-03

Meta-analysis on diagnostic value of monoclonal gastric cancer 7 antigen for gastric cancer

Yuan Xianwu, He Shiqin, Li Along

(Department of Clinical Laboratory, Yanhe County People's Hospital of Guizhou, Yanhe, Guizhou 565300, China)

Abstract:Objective To explore the clinical diagnostic value of monoclonal gastric cancer 7 antigen(MG7-Ag) in gastric cancer through a meta-analysis. **Methods** The PubMed, Embase, ISI Web of Knowledge, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang databases were retrieved from their establishment to April 5, 2013. The qualities of the included literatures were assessed by the QUADAS scale. The heterogeneity test and meta-analysis were conducted by the Stata12 and the Meta-DiSc softwares. **Results** 610 articles were retrieved from databases. 7 articles containing 4 516 cases conformed with the included standard. The sensitivity of MG7-Ag in diagnosing gastric cancer was 0.72(95%CI:0.68—0.76), its specificity was 0.94(95%CI:0.93—0.94), the positive likelihood ratio was 6.09(95%CI:3.36—11.07), the negative likelihood ratio was 0.34 (95%CI:0.21—0.56) and the AUC was 0.893 4. **Conclusion** The comprehensive research results indicate that MG7-Ag has the sensitivity of 0.72 for diagnosing gastric cancer, which is higher than that of currently used diagnostic markers such as carcino-embryonic antigen(CEA), CA50 and CA19-9, which has the high value for excluding other diseases and can be used as a marker for diagnosing gastric cancer.

Key words: stomach neoplasms; Meta-analysis; sensitivity and specificity

胃癌是全球性常见的恶性肿瘤,Ⅲ、Ⅳ期胃癌的 1 年生存率约为 25%~50%^[1-3]。胃癌发生机制复杂^[4],X 线钡餐造影和胃镜目前多用于Ⅲ期或Ⅳ期患者诊断^[5];癌胚抗原(CEA)、糖蛋白抗原 CA50 和糖蛋白抗原 CA19-9 对胃癌检出准确度不高。胃癌相关特异性抗原 MG7-Ag 是一种新的诊断标志物,在胃癌患者血液中高表达^[6]。目前对 MG7-Ag 的检测准确度均明显高于 CEA 等物质,因此该物质可能是胃癌诊断的潜在性标志物^[7-8]。本研究通过 Meta 分析,探讨 MG7-Ag 对胃癌的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略 检索 Pubmed、Embase、ISI Web of Knowledge、中国知网、维普和万方等数据库的所有相关文献,英文检索词为 MG7-Ag、stomach or gastric cancer、serum or blood or plasma;中文检索词为 MG7-Ag、胃癌、血液或血清或血浆。为防止漏检,对纳入文献、相关的系统评价和综述的参考文献进行回溯。文献检索的起止日期均为建库至 2013 年 4 月 5 日。文献语种均限定为英语和中文。

1.2 文献纳入与排除标准 纳入标准:血清或血浆或全血中 MG7-Ag 对胃癌有诊断价值;检测 MG7-Ag 的外周血采集时间是在未经任何治疗前;所有胃癌患者均经过病理切片确诊;

研究中需有良性肿瘤或健康人群作为对照组;文献报道中须有明确的灵敏度和特异度或能通过已报道数据列出诊断性试验的四格表。同一笔者发表多篇结果相似的文章,则选取发表时间较近或病例数较多的一篇。排除标准:重复发表的文献;小于 30 例的小样本研究;没有明确的灵敏度或(和)特异度报道且不能通过文中数据推算。

1.3 文献质量评估和数据提取 采用诊断性试验 QUADAS 质量评估方法对纳入文献进行质量评价^[9]。资料提取按照预先设计的资料提取表进行,提取文献基本信息:标题、笔者、年份、检测方法、QUADAS 得分、阈值、灵敏度和特异度等研究结果,计算出相应的阳性似然比、阴性似然比。数据不完整时,通过电子邮件联系笔者获得。

1.4 统计学处理 软件 Stata12 和 Meta-Disc 用于文献异质性检验和 Meta 分析。Spearman 用于评估是否有阈值效应引起的异质性。可视化森林图、Cochran-Q 值 I^2 检验分析评估非阈值效应异质性,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况与文献质量评估 从数据库中共检索出 610 篇文献,最终 7 篇文献[6,8,10-14]、共计 4 516 例标本纳入 Meta 分析。7 篇文献的诊断参数信息和 QUADAS 质量评估得分情

况如表 1 所示;QUADAS 质量评估得分为 11~14 分,均为高质量得分。文献[8]以“实验组吸光度是对照组两倍”作为判断标准,所得灵敏度为 83.60%,同时特异度达 97.20%,阳性似然比为 29.86,阴性似然比为 0.17。

2.2 MG7-Ag 对胃癌诊断价值的系统评价 MG7-Ag 对胃癌的最佳诊断界值范围为 3.8~7.5 U/mL,其中两篇文献选用了相同界值 7.5 U/mL。各文献取 MG7-Ag 最佳诊断界值时,灵敏度为 48.10%~83.60%,特异度为 76.20%~97.20%,阳性似然比为 2.02~29.86,阴性似然比为 0.17~0.68。合并单个灵敏度和特异度指标,结果分别为 0.72%(95%CI:0.68~0.76)和 0.94(95%CI:0.93~0.94)见图 1(见《国际检验医学杂志》网站主页“论文附件”);合并单个阳性似然比和阴性似然

比指标,结果分别为 6.09(95%CI:3.36~11.07)和 0.34(95%CI:0.21~0.56);优势比值比(DOR)为 18.33(95%CI:7.79~43.09),见图 2(见《国际检验医学杂志》网站主页“论文附件”)。值得注意的是 MG7-Ag 诊断胃癌的灵敏度和特异度的 χ^2 值分别为 63.02 和 70.19($P<0.05$),表明已有研究存在较大的异质性。采用 Spearman 模型研究异质性与阈值效应是否相关,结果发现 MG7-Ag 诊断胃癌的 Spearman 相关系数为-0.214($P=0.645$);同时在森林图中,每一个研究的诊断比值比与合并诊断比值比并不沿同一直线分布,阳性似然比、阴性似然比和优势比值比的 Cochran-Q 值分别为 86.12、85.92 和 54.10($P<0.05$),以上结果均表明研究存在的异质性并非由阈值效应引起。

表 1 7 篇纳入文献的诊断参数信息和质量评估结果

| 研究 | 方法 | Cut off (U/mL) | QUADAS 得分(分) | 真阳性 | 假阳性 | 假阴性 | 真阴性 | 灵敏度 (%) | 特异度 (%) | 阳性 似然比 | 阴性 似然比 |
|--------------------------------|----------|-------------------|-----------------|-----|-----|-----|-------|------------|------------|-----------|-----------|
| 王木生等 ^[14] 2011 年 | 酶联免疫吸附法 | 6 | 11 | 48 | 16 | 12 | 68 | 80.00 | 90.90 | 8.79 | 0.22 |
| Zhang 等 ^[10] 2010 年 | 免疫聚合酶链反应 | 3.8 | 14 | 31 | 117 | 11 | 2 553 | 77.50 | 95.62 | 17.69 | 0.24 |
| Jin 等 ^[8] 2009 年 | 酶联免疫吸附法 | — | 12 | 97 | 10 | 19 | 68 | 83.60 | 97.20 | 29.86 | 0.17 |
| 金国元等 ^[13] 2001 年 | 酶联免疫吸附法 | — | 11 | 25 | 15 | 27 | 48 | 48.10 | 76.20 | 2.02 | 0.68 |
| Ren 等 ^[6] 2000 年 | 免疫聚合酶链反应 | 7.5 | 12 | 164 | 77 | 34 | 813 | 82.82 | 91.35 | 9.57 | 0.19 |
| 刘军等 ^[11] 1999 年 | 免疫放射分析法 | 5 | 12 | 19 | 8 | 17 | 50 | 52.80 | 86.20 | 3.83 | 0.55 |
| 李新华等 ^[12] 1996 年 | 免疫放射分析法 | 7.5 | 13 | 42 | 5 | 44 | 78 | 48.80 | 94.00 | 8.13 | 0.54 |

—:无数据。

2.3 发表偏倚 漏斗图、Egger's 检验和 Begg's 检验用于评估纳入文献的发表偏倚。漏斗图如图 3 所示(见《国际检验医学杂志》网站主页“论文附件”),形状基本对称;Egger's 检验结果和 Begg's 检验结果分别为 $P=0.878$ 和 $P=0.764$,结果均表明本次 Meta 研究纳入文献不存在发表偏倚。

3 讨 论

本研究纳入 7 篇高质量的文章,QUADAS 得分不低于 11 分(如表 1 所示),共纳入 4 561 例研究样本,其中文献[10]对照组设计了 2 670 例样本。MG7-Ag 对胃癌诊断的合并灵敏度和特异度分别为 0.72(95%CI:0.68~0.76)和 0.94(95%CI:0.93~0.94),表明该物质诊断阳性病例的能力较好,排除阴性病例能力相当强。胃癌传统的血清诊断标志物(CEA、CA50 和 CA19-9)的灵敏度和特异度分别为 40%和 74%左右,早期诊断时百分比更低,目前文献报道多建议用联合诊断提高诊断价值^[8]。文献^[16]报道也指出, MG7-Ag 作为胃癌诊断独立指标中灵敏度和特异度最高的标志物。优势比值比是灵敏度和特异度的综合指标,能够较强的、独立的表明诊断方法的准确度^[15],其值越大,表示该方法的辨别能力越强,本研究优势比值比为 18.33(95%CI:7.79~43.09),表明 MG7-Ag 可作为较好的胃癌诊断指标。

本 Meta 分析得出, MG7-Ag 对胃癌诊断的阳性似然比和阴性似然比分别为 6.09(95%CI:3.36~11.07)和 0.34(95%CI:0.21~0.56),表明胃癌患者出现 MG7-Ag 高于阈值的概率是对照组的 6.09 倍,胃癌患者出现 MG7-Ag 低于阈值的概率是对照组的 0.34 倍。这些概率虽不能说明当 MG7-Ag 高于阈值时患胃癌的可能性显著增加,但在目前胃癌诊断方法不理想的情况下,血清中 MG7-Ag 诊断可作为胃癌的大规模筛选方法和早期诊断方法^[16]。在联合其他诊断方法,如患者临床症状和体征、胃镜、X 线钡餐造影等,是提供胃癌诊断,尤其

适合早期诊断和大规模筛查的有效策略之一。

SROC 曲线下面积、Q(SE)和 DOR 值是 3 个衡量标志物诊断价值的重要参数^[17-19]。理想方法的 AUC 应大于 0.97;若值介于 0.93~0.96,则非常好;若值介于 0.75~0.92 则为好;若小于 0.75,该方法在一定程度上仍可接受^[18-19]。该研究发现, MG7-Ag 对胃癌诊断的综合曲线下面积为 0.893 4, Q(SE)值为 0.823 2(0.057 2), DOR 值为 18.33,以上结果均表明, MG7-Ag 对胃癌诊断价值较高。

当然,本综合评价中仍然存在着一些不足之处。如由于语言受限,检索文献局限于英语和中文,会导致其他语言的此类文献漏检,造成一定程度上的文献偏倚,一篇完美的 Meta 分析,需使用不同语言的多个研究者合作完成;该研究只能综合已发表的相关文献数据,未发表的数据或已发表但数据不完善的文献均不能纳入,也会在一定程度上产生偏倚;目前对 MG7-Ag 的检测方式较多,但大都具有免疫反应的特异度优势,但在灵敏度上表现不一。本文并未就 MG7-Ag 检测的多种方法学进行比较,若将 MG7-Ag 指标应用于临床,则需更多的研究,以确定不同检测方法的正常值参考范围。

总之,本 Meta 研究表明 MG7-Ag 对胃癌的诊断意义较大,是潜在的胃癌诊断标志物。在目前胃癌诊断方法不理想的情况下,期望 MG7-Ag 能尽快进入临床诊断中,为胃癌诊断提供更好的依据。当然,在此之前,需要更多的研究来确定胃癌患者血液中 MG7-Ag 升高的机制和参考范围。

参考文献

[1] Lee JH, Son SY, Lee CM, et al. Morbidity and mortality after laparoscopic gastrectomy for advanced gastric cancer: results of a phase II clinical trial[J]. Surg Endosc, 2013, 27(8): 2877-2885.
[2] Maruyama K, Okabayashi K, Kinoshita T. Progress in gastric cancer surgery in Japan and its limits of radicality[J]. World J

Surg, 1987, 11(4): 418-425.

[3] Pyrhönen S, Kuitunen T, Nyandoto P, et al. Randomised comparison of fluorouracil, epirubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer[J]. Br J Cancer, 1995, 71(3): 587-591.

[4] Shi Y, Hu W, Yin F, et al. Regulation of drug sensitivity of gastric cancer cells by human calyculin-binding protein (CacBP) [J]. Gastric cancer, 2004, 7(3): 160-166.

[5] Jeong SH, Bae K, Ha CY, et al. Effectiveness of endoscopic clipping and computed tomography gastroscopy for the preoperative localization of gastric cancer[J]. J Korean Surg Soc, 2013, 84(2): 80-87.

[6] Ren J, Chen Z, Juan S, et al. Detection of circulating gastric carcinoma associated antigen MG7-Ag in human sera using an established single determinant immuno-polymerase chain reaction technique[J]. Cancer, 2000, 88(2): 280-285.

[7] Fang X, Tie J, Xie Y, et al. Detection of gastric carcinoma-associated antigen MG7-Ag in human sera using surface plasmon resonance sensor[J]. Cancer Epidemiol, 2010, 34(5): 648-651.

[8] Jin B, Wang X, Jin Y, et al. Detection of serum gastric cancer-associated MG7-Ag from gastric cancer patients using a sensitive and convenient ELISA method[J]. Cancer Invest, 2009, 27(2): 227-233.

[9] Whiting P, Rutjes AW, Westwood ME, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies [J]. Ann Intern Med, 2011, 155(8): 529-536.

[10] Zhang L, Ren J, Pan K, et al. Detection of gastric carcinoma-asso-

ciated MG7-Ag by serum immuno-PCR assay in a high-risk Chinese population, with implication for screening[J]. Int J Cancer, 2010, 126(2): 469-473.

[11] 刘军, 左国庆. 血清 MG7-Ag 和 TAG-72 在胃癌诊断中的应用[J]. 实用医学杂志, 1999, 15(3): 895-896.

[12] 李新华, 宋保华, 李彩宁, 等. 血清肿瘤标志物 MG7Ag 对胃癌的诊断意义[J]. 第四军医大学学报, 1996, 17(6): 470-471.

[13] 金国元, 孟迟, 蒋敬庭, 等. 血清 MG7-Ag, CA19-9 和 IAP 联合检测对胃癌的诊断价值[J]. 苏州医学院学报, 2001, 21(1): 72-73.

[14] 王木生, 曹辉琼, 周冬根, 等. 联合检测血清 OPN, MG7-Ag, TPS 对胃癌的诊断价值[J]. 山东医药, 2011, 51(25): 76-77.

[15] Glas AS, Lijmer JG, Prins MH, et al. The diagnostic odds ratio: a single indicator of test performance[J]. J Clin Epidemiol, 2003, 56(11): 1129-1135.

[16] Xu L, Jin BQ, Fan DM. Selection and identification of mimic epitopes for gastric cancer-associated antigen MG7 Ag [J]. Mol Cancer Ther, 2003, 2(3): 301-306.

[17] Cleophas TJ, Zwinderman AH. Meta-analyses of diagnostic studies[J]. Clin Chem Lab Med, 2009, 47(11): 1351-1354.

[18] Jones CM, Athanasiou T. Summary receiver operating characteristic curve analysis techniques in the evaluation of diagnostic tests [J]. Ann Thorac Surg, 2005, 79(1): 16-20.

[19] Walter SD. Properties of the summary receiver operating characteristic (SROC) curve for diagnostic test data[J]. Stat Med, 2002, 21(9): 1237-1256.

(收稿日期: 2013-10-15)

(上接第 548 页)

所致。结果显示甲减患者, E_2 升高, T 下降, 导致 E_2/T 明显升高; 甲亢患者 E_2 升高, T 升高导致 E_2/T 比例平衡破坏; 另有研究表明甲亢初期, 由于代谢加快, 可以有一过性 T 分泌增多, 可能会出现性欲亢进^[11], 中后期逐渐降低, 最终也将导致 E_2/T 变化, 从而导致男性性功能减退, 雄激素与雌激素比例失调是男性性功能减退的原因之一, E_2/T 的比值升高也是引起男性甲亢患者性功能障碍的一个因素^[12]。甲亢患者由于性激素结合球蛋白在高 T4 作用下合成增加, 使结合到性激素结合球蛋白中的 T 增加和睾丸合成、分泌 T 的功能受到不同程度影响, 导致游离睾酮下降, E_2 明显升高及游离睾酮下降明显降低也是男性性功能障碍的原因之一^[13]。

总之, 鉴于本组患者性激素检测时段多为疾病发展的初期, 性激素的变化为初始改变, 监测时间短, 少于一年, 样本量小, 不是多中心研究等, 性激素水平变化规律需进一步探究。显示 E_2 、T 的变化是机体为了适应代谢环境而产生的适应性变化, 如果甲亢或甲减病情未能控制, 使垂体分泌功能紊乱加剧将导致 T 及 E_2 水平的改变, T 及 E_2 与腺体等形成环式调节变化, 呆滞病情的复杂和诊治的困难。结果也显示甲亢及甲减患者随着病情的好转, 随着甲状腺功能恢复正常性激素水平也明显趋于正常, 这就提示在诊治过程中, 在甲状腺疾病的初期便给予积极的治疗, 可尽量减少面对中后期治疗上的复杂性、艰巨性, 减少广大患者的痛苦及节约有限社会医疗资源。

参考文献

[1] 莫甲光, 黄家财, 韦炜. 调查来宾市人口甲状腺功能性疾病的患病

情况[J]. 检验医学与临床, 2012, 9(3): 275-276.

[2] 王雪, 邵隽一. 甲状腺功能亢进症[J]. 中华全科医师杂志, 2011, 10(8): 607-608.

[3] 方枋, 周束, 黄海玲, 等. 甲状腺功能亢进症患者性激素受体改变及意义[J]. 第二军医大学学报, 2007, 28(7): 789-790.

[4] 廖二元, 莫朝晖. 内分泌学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 578-579.

[5] 伍宁玲, 吕朝晖, 杨国庆, 等. Graves 病患者中与性别相关的临床特点分析[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2011, 27(4): 311-314.

[6] 兰玲, 滕卫平, 施秉银, 等. Gmves 病药物治疗停药复发相关因素分析[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2009, 25(3): 247-249.

[7] 边新华. 甲状腺功能异常患者的性激素水平变化分析[J]. 内蒙古医学杂志, 2012, 44(3): 312-313.

[8] 李素香, 金善姬, 李忠吉. 135 例甲亢、甲低患者血清性激素含量分析[J]. 放射免疫学杂志, 2008, 21(3): 285-286.

[9] 王超勇. Graves 病研究新进展[J]. 医学综述, 2008, 14(18): 2805-2807.

[10] 阮家兰. 甲亢患者治疗前后血清性激素水平对比研究[J]. 当代医学, 2012, 18(29): 12-13.

[11] 代雪梅, 刘丹, 刘凤. 男性甲状腺功能亢进症患者治疗前后血清性激素水平变化及临床意义[J]. 医学综述, 2013, 19(8): 1514-1516.

[12] Brent GA. Clinical practice. Graves' disease[J]. N Engl J Med, 2008, 358(24): 2594-2605.

[13] 王卫, 民, 张清贵, 王福玉. 男性甲状腺功能亢进患者性激素水平的变化及其临床意义[J]. 中原医刊, 2008, 35(8): 3-4.

(收稿日期: 2013-10-13)