

论著 · 临床研究

胶质纤维酸性蛋白在脑缺血和脑出血鉴别诊断中的价值

李爱军

(济南市血液供保中心, 山东济南 250001)

摘要:目的 评价胶质纤维酸性蛋白(GFAP)在脑出血和脑缺血中的鉴别诊断价值。方法 检索 PubMed 中自 2019 年 1 月 21 日以来发表的关于 GFAP 鉴别脑出血和脑缺血的研究,用双变量模型对研究结果进行了 meta 分析。以诊断准确性试验质量评价工具(第 2 版)评价纳入研究的质量。以 Deeks 检验分析是否存在发表偏倚。结果 共有 10 项研究进了该次 meta 分析。896 例脑缺血和 333 例脑出血患者纳入了研究。GFAP 诊断脑出血的灵敏度和特异度分别为 0.79 和 0.94。在发作 6 h 内,GFAP 的诊断灵敏度和特异度分别为 0.80 和 0.96。已有的研究无发表偏倚。结论 GFAP 是具有潜质的脑出血诊断标志物。

关键词:胶质纤维酸性蛋白; 脑出血; 脑缺血; meta 分析
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.19.020 **中图法分类号:**R743.34
文章编号:1673-4130(2019)19-2386-05 **文献标识码:**A

Value of glial fibrillary acidic protein in differentiation intracerebral hemorrhage and ischemic stroke

LI Aijun

(Blood Supply Center of Ji'nan, Ji'nan, Shandong 250001, China)

Abstract: Objective To investigate the value of glial fibrillary acidic protein (GFAP) in differentiation intracerebral hemorrhage (ICH) and ischemic stroke (IS). **Methods** Articles assessing the value of GFAP for differentiation intracerebral hemorrhage and ischemic stroke published before January 21, 2019 were retrieved in PubMed. A bivariate model was used to pool the results of eligible studies. The quality of eligible studies was assessed using the revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies (QUADAS-2). Deeks test was used to assess publication bias. **Results** Ten studies with 896 ISs and 333 ICHs were included in present meta-analysis. The pooled sensitivity and specificity of GFAP for ICH were 0.79 and 0.94, respectively. Within 6 hours after symptoms onset, the diagnostic sensitivity and specificity of GFAP were 0.80 and 0.96, respectively. No publication bias was observed. **Conclusion** GFAP is a useful diagnostic marker for ICH.

Key words: glial fibrillary acidic protein; intracerebral hemorrhage; ischemic stroke; meta-analysis

脑卒中是一类严重危害人类健康的疾病,早期准确的诊断是改善患者预后的关键。根据脑卒中的发病特点,可将其分为出血性和缺血性两大类,即脑出血和脑梗死。临床上对脑出血和脑缺血的鉴别诊断主要是依靠计算机断层扫描(CT)和核磁共振成像(MRI)影像学手段,但 CT 和 MRI 均不同程度地存在缺陷,因此,寻找客观、准确的外周血标记物对于脑卒中的救治具有极为重要的价值^[1]。胶质纤维酸性蛋白(GFAP)是一种特异性表达于星型胶质细胞的骨架蛋白^[2]。健康人外周血的 GFAP 水平极低,但在脑出血患者中,由于胶质细胞在炎症环境中大量死亡,其胞内 GFAP 通过破损的血脑屏障进入血液,导致外周血 GFAP 水平增高。相比之下,脑缺血患者由于血脑屏障仍保持完整状态,GFAP 无法进入血液,所以外周血的 GFAP 水平仍然处于较低状态。因此,外周血

GFAP 水平可作为脑出血和脑缺血的鉴别诊断指标^[3]。近年来,有多项研究探讨了外周血 GFAP 在脑缺血和脑出血鉴别诊断中的价值,但结论并不一致^[4]。因此,有必要开展系统评价和 meta 分析,对已有的研究进行回顾、总结和分析,为 GFAP 的临床应用提供循证医学依据。

1 材料与方法

1.1 数据库与检索策略 本次 meta 分析检索的数据库为 PubMed,末次检索时间为 2018 年 1 月 21 日,检索式为 GFAP or glial fibrillary acidic protein and intracerebral hemorrhage or intracerebral haemorrhage。文献纳入标准:(1)评价 GFAP 鉴别脑缺血和脑出血的研究;(2)提供了灵敏度、特异度和样本量,可以构建四格表的研究。排除标准:(1)动物实验;(2)综述;(3)非英文类发表文献;(4)病例报道。检索

作者简介:李爱军,女,主管技师,主要从事心脑血管疾病标志物研究。
本文引用格式:李爱军. 胶质纤维酸性蛋白在脑缺血和脑出血鉴别诊断中的价值[J]. 国际检验医学杂志,2019,40(19):2386-2389.

完成后将文献导入 Endnote 软件进行文献筛选。

1.2 研究筛查与数据提取方法 研究的筛查分 2 轮进行,在第 1 轮筛查中,通过阅读摘要、标题等排除部分明显与本次 meta 分析无关的研究。第 2 轮筛查则主要是阅读全文,根据纳入排除标准判断论文是否可以纳入本次 meta 分析。对于进入 meta 分析的研究,通过阅读全文从文献中提取出以下特征:研究对象性别、论文发表时间、研究对象的症状发作时间、脑缺血和脑出血的样本量、GFAP 的检测方法、鉴别脑缺血和脑出血的金标准、受试者工作特征曲线(ROC 曲线)的曲线下面积、诊断界值及其对应的灵敏度和特异度。根据灵敏度、特异度及疾病组、对照组的样本量计算出真阳性、真阴性、假阳性和假阴性样本数,用于后续的 meta 分析。

1.3 质量评价 采用第 2 版诊断准确性试验质量评价工具(QUADAS-2)对纳入研究的质量进行评价^[5]。该工具主要从研究对象的代表性、待评价试验的实施、金标准的实施及研究流程 4 个方面对各个研究的

质量进行评价。同时判断研究总体上与 meta 分析的目标是否一致。

1.4 统计学处理 采用双变量模型对灵敏度和特异度进行合并^[6],同时采用汇总的 ROC 曲线评价 GFAP 的总体诊断性能^[7]。发表偏倚的判断采用 Deek 检验^[8]。所有的统计学处理均在 Stata13.0 中以 midas 命令完成,森林图的绘制在 Revman5.3 中完成。

2 结 果

2.1 纳入研究的基本特征 初步检索共发现 112 篇文献,经过筛查后最终共有 10 项研究进入本次 meta 分析。研究的总样本量为 1 219 例,其中脑缺血 896 例,脑出血 333 例。见表 1。

2.2 纳入研究的设计特征与质量评价 纳入的研究在设计或研究报告上存在的主要缺陷是未报道研究对象是否是连续招募的,因此无法判断是否存在病例选择偏倚;部分研究没有报道是否采用了盲法。纳入研究的质量评价结果见表 2。

表 1 纳入研究的基本特征

研究	时间(年)	国家	发作时间(h)	ICH/IS(<i>n/n</i>)	GFAP 检测方法(生产商)	金标准
FOERCH 等 ^[9]	2006	德国	0~6.0	42/93	ECLIA (Roche)	CT/MRI
UNDEN 等 ^[10]	2008	瑞典	0~24.0	14/83	ELISA (自制)	CT
DVORAK 等 ^[11]	2009	德国	0~6.0	18/45	ELISA (BioVendor)	CT/MRI
FOERCH 等 ^[12]	2012	德国	0~4.5	39/166	ECLIA(Roche)	CT/MRI
XIONG 等 ^[13]	2015	中国	2~6.0	43/65	ELISA (Cusabio)	CT/MRI
REN 等 ^[14]	2016	中国	0~24.0	45/79	ELISA (未报道)	CT/MRI
LLOMBART 等 ^[15]	2016	西班牙	0~6.0	28/38	ELISA (AbNova)	CT
ROZANSKI 等 ^[16]	2017	德国	0~4.5	25/49	ECLIA(Roche)	CT
LUGER 等 ^[17]	2017	德国	0~6.0	45/157	ECLIA(Roche)	CT/MRI
KATSANOS 等 ^[18]	2017	希腊	0~6.0	34/121	生物芯片 (Randox)	未报道

注:ECLIA 表示电化学发光,ICH 表示脑出血,IS 表示脑缺血,ELISA 表示酶联免疫吸附试验

表 2 纳入研究的质量评价结果

研究	偏倚风险				与本系统评价的一致性		
	病例选择	待评价试验	金标准	流程	病例选择	待评价试验	金标准
FOERCH 等 ^[9]	不清楚	低	低	低	低	低	低
UNDEN 等 ^[10]	高	不清楚	低	高	低	低	低
DVORAK 等 ^[11]	高	低	低	低	低	低	低
FOERCH 等 ^[12]	不清楚	低	低	低	低	低	低
XIONG 等 ^[13]	不清楚	低	低	低	低	低	低
REN 等 ^[14]	不清楚	低	低	高	低	低	低
LLOMBART 等 ^[15]	高	不清楚	低	低	低	低	低
ROZANSKI 等 ^[16]	高	低	低	低	低	低	低
LUGER 等 ^[17]	低	低	低	低	低	低	低
KATSANOS 等 ^[18]	不清楚	低	不清楚	不清楚	低	低	低

表 3 纳入研究的主要发现

研究	曲线	诊断界点	灵敏度	特异度
	下面积	(ng/mL)		
FOERCH 等 ^[9]	0.89	0.003	0.79	0.98
UNDEN 等 ^[10]	—	40.000	0.79	0.64
DVORAK 等 ^[11]	—	0.110	0.71	0.95
FOERCH 等 ^[12]	0.92	0.290	0.84	0.96
XIONG 等 ^[13]	0.90	0.700	0.86	0.77
REN 等 ^[14]	0.87	0.340	0.61	0.96
LLOMBART 等 ^[15]	—	0.070	0.93	0.74
ROZANSKI 等 ^[16]	—	0.290	0.36	1.00
LUGER 等 ^[17]	0.82	0.030	0.78	0.94
KATSANOS 等 ^[18]	0.97	0.430	0.91	0.97

注：—表示未报道

2.3 纳入研究的主要发现 纳入本次 meta 分析的各个研究的主要发现见表 3。汇总了各个研究灵敏度和特异度的森林图,见图 1。各个研究得到的曲线下面积各不一致,范围介于 0.82~0.97。除了一项研究外,诊断节点均设定在 1 ng/mL 以下。灵敏度

0.36~0.93,特异度 0.64~1.00。

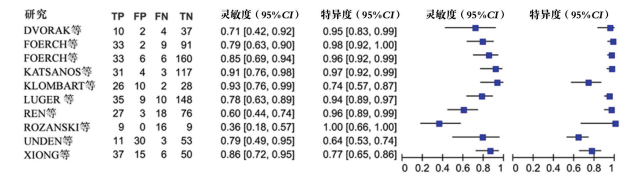


图 1 纳入研究的森林图

2.4 Meta 分析 GFAP 对脑出血的诊断灵敏度为 0.79(95%CI:0.68~0.87),特异度为 0.94(95%CI:0.86~0.98)。考虑到已有的研究在设计上存在异质性,比如各个研究中研究对象的症状发作时间、GFAP 的检测系统等各不相同,进一步展开了亚组分析。结果发现如果将发作时间限制在 6 h 以内,则其曲线下面积可以提高到 0.94(95%CI:0.91~0.95),如果将研究限制为采用 Roche 检测系统检测 GFAP 的研究,则曲线下面积可以提高至 0.97(95%CI:0.95~0.98)且所有的异质性均可以由阈值效应来解释。见表 4、图 2。经 Deeks 检验之后发现,已有的研究不存在发表偏倚($P=0.17$)。见图 3。

表 4 meta 分析结果

特征	所有研究	发作 6 h 内的研究	Roche 检测系统的研究
纳入研究数量(<i>n</i>)	10	8	4
脑出血/脑缺血(<i>n/n</i>)	329/890	270/828	151/465
先验概率(%)	27	27	25
灵敏度(95%CI)	0.79(0.68~0.87)	0.80(0.68~0.89)	0.72(0.52~0.86)
特异度(95%CI)	0.94(0.86~0.98)	0.96(0.87~0.99)	0.97(0.92~0.99)
阳性似然比(95%CI)	13.5(5.80~31.30)	18.1(6.60~49.30)	27.2(10.00~74.00)
阴性似然比(95%CI)	0.22(0.15~0.34)	0.20(0.13~0.33)	0.29(0.16~0.53)
诊断比数比(95%CI)	60(28~129)	88(40~195)	94(35~251)
曲线下面积(95%CI)	0.92(0.89~0.94)	0.94(0.91~0.95)	0.97(0.95~0.98)
异质性(95%CI)	0.96(0.93~0.99)	95(90~99)	76(48~100)
阈值效应可解释的异质性	0.66	0.92	1.00

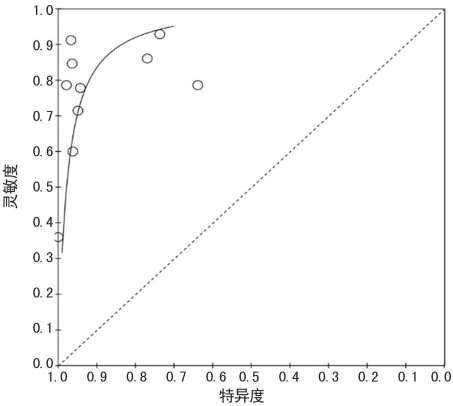


图 2 meta 分析的 ROC 曲线

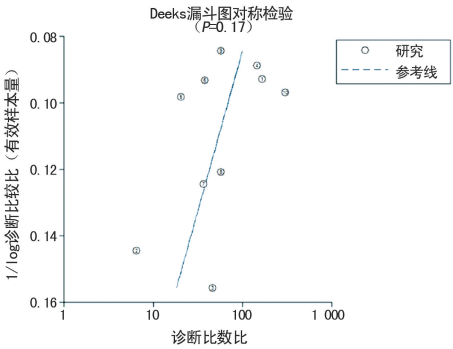


图 3 漏斗图

3 讨 论

本研究发现,到目前为止已有 10 项研究探讨了

GFAP 在脑出血和脑缺血鉴别诊断中的价值。研究者对这 10 项研究进行了 meta 分析,结果显示 GFAP 诊断脑出血的灵敏度和特异度分别为 0.79 和 0.94, ROC 曲线下面积更高达 0.92。这些结果说明 GFAP 是具有潜质的急性脑卒中分型标志物。考虑到各个研究在研究对象的纳入排除标准上有所不同,研究者进行了亚组分析,探讨了在症状发生的 6 h 内 GFAP 对脑出血的诊断价值。结果发现其诊断灵敏度和特异度也很高。灵敏度和特异度的不够直接,不能回答是否可以用于诊断或排除这个临床上最关心的问题。相比之下,似然比的解释相对直接。一般认为,阳性似然比大于 10 就几乎可以确诊疾病,阴性似然比小于 0.1 也几乎可以排除疾病^[19]。在症状发生 6 h 内,GFAP 的阳性似然比和阴性似然比分别为 18.10 和 0.20,提示只要 GFAP 阳性就几乎可以确诊为脑出血,但 GFAP 阴性还不足以排除脑出血。这可能是因为急性脑卒中患者中,GFAP 释放入血需要一定的时间,部分症状发生较早的患者还无法检测出 GFAP。

与传统的影像学手段相比,GFAP 在急性脑卒中分型中具有一定的优势,包括成本较低、不受主观因素影响、便于连续监测等。目前 GFAP 的检测手段尚依赖于大型生化仪或酶标仪,因此,还无法在院前急救中发挥作用。但可以预见的是,如果将来研发出 GFAP 的床旁检测设备,将极大地便于急性脑卒中的院前急救。因此,GFAP 床旁检测设备的研发是下一步研究的重点所在。

就科研设计而言,已有的研究都存在一些缺陷,主要表现为这些研究论文都不是严格遵照诊断准确性试验报告规范进行撰写的^[20],一些重要的细节没有进行说明如金标准如何实施、是否采用了盲法、是否连续招募患者等。这些实验细节对于评价研究结论的可靠性以及临床实用价值极为关键。是否连续招募研究对象与样本来源的代表性及结论的外推性密切相关。如果研究本身不是连续招募研究对象的,则可能出现病例选择偏倚,导致研究结论无法在临床中推广^[5],将来的研究应该更加注重报告规范。

4 结 论

本研究采用对既往的关于 GFAP 诊断出血性脑血管病的研究进行了 meta 分析,从循证医学的角度证明了 GFAP 是具有潜质的脑出血诊断标记物。只要 GFAP 阳性,基本就可以确证为脑出血,但是 GFAP 阴性上尚足以排除脑出血。考虑到已有的研究在设计上还存在一些缺陷,将来仍有必要开展新的研究继续深入探讨 GFAP 诊断脑出血的价值。

参考文献

- [1] NG G J L, QUEK A M L, CHEUNG C, et al. Stroke biomarkers in clinical practice: a critical appraisal[J]. *Neurochem Int*, 2017, 107(1): 11-22.
- [2] YANG Z, WANG K W. Glial fibrillary acidic protein: from intermediate filament assembly and gliosis to neurobiomarker[J]. *Trends Neurosci*, 2015, 38(10): 364-374.
- [3] SCHIFF L, HADKER N, WEISER S, et al. A literature review of the feasibility of glial fibrillary acidic protein as a biomarker for stroke and traumatic brain injury[J]. *Mol Diagn Ther*, 2012, 16(2): 79-92.
- [4] MISRA S, KUMAR A, KUMAR P, et al. Blood-based protein biomarkers for stroke differentiation: A systematic review[J]. *Proteomics Clin Appl*, 2017, 11(9/10): 201700007.
- [5] 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.
- [6] REITSMA J B, GLAS A S, RUTJES A W, et al. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews[J]. *J Clin Epidemiol*, 2005, 58(10): 982-990.
- [7] WALTER S D. Properties of the summary receiver operating characteristic (SROC) curve for diagnostic test data[J]. *Stat Med*, 2002, 21(9): 1237-1256.
- [8] DEEKS J J, MACASKILL P, IRWIG L. The performance of tests of publication bias and other sample size effects in systematic reviews of diagnostic test accuracy was assessed[J]. *J Clin Epidemiol*, 2005, 58(9): 882-893.
- [9] FOERCH C, CURDT I, YAN B, et al. Serum glial fibrillary acidic protein as a biomarker for intracerebral haemorrhage in patients with acute stroke[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006, 77(2): 181-184.
- [10] UNDEN J, STRANDBERG K, MALM J, et al. Explorative investigation of biomarkers of brain damage and coagulation system activation in clinical stroke differentiation[J]. *J Neurol*, 2009, 256(1): 72-77.
- [11] DVORAK F, HABERER I, SITZER M, et al. Characterisation of the diagnostic window of serum glial fibrillary acidic protein for the differentiation of intracerebral haemorrhage and ischaemic stroke[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2009, 27(1): 37-41.
- [12] FOERCH C, NIESSNER M, BACK T, et al. Diagnostic accuracy of plasma glial fibrillary acidic protein for differentiating intracerebral hemorrhage and cerebral ischemia in patients with symptoms of acute stroke[J]. *Clin Chem*, 2012, 58(1): 237-245.
- [13] XIONG L, YANG Y, ZHANG M, et al. (下转第 2406 页)

- [36] ZHU X H, LIANG J, LI F, et al. Analysis of associations between the patterns of global DNA hypomethylation and expression of DNA methyltransferase in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Int J Dermatol*, 2011, 50(6):697-704.
- [37] QIN H, ZHU X, LIANG J, et al. MicroRNA-29b contributes to DNA hypomethylation of CD4⁺ T cells in systemic lupus erythematosus by indirectly targeting DNA methyltransferase 1[J]. *J Dermatol Sci*, 2013, 69(1):61-67.
- [38] STAGAKIS E, BERTSIAS G, VERGINIS P, et al. Identification of novel microRNA signatures linked to human lupus disease activity and pathogenesis; miR-21 regulates aberrant T cell responses through regulation of PDCD4 expression[J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(8):1496-1506.
- [39] SHEEDY F J, PALSSON-MCDERMOTT E, HENNESSY E J, et al. Negative regulation of TLR4 via targeting of the proinflammatory tumor suppressor PDCD4 by the microRNA miR-21[J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(2):141-147.
- [40] DING S, LIANG Y S, ZHAO M, et al. Decreased MicroRNA-142-3p/5p expression causes CD4⁺ T cell activation and B cell hyperstimulation in systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(9):2953-2963.
- [41] ALLANTAZ F, CHENG D T, BERGAUER T. Expression profiling of human immune cell subsets identifies miRNA-mRNA regulatory relationships correlated with cell type specific expression [J]. *PLoS One*, 2012, 7(1):29979.
- [42] RAMKISSOON S H, MAINWARING L A, OGASAWARA Y, et al. Hematopoietic-specific microRNA expression in human cells[J]. *Leuk Res*, 2006, 30(5):643-647.
- [43] SPIERINGS D C, MCGOLDRICK D, HAMILTON-EASTON A M, et al. Ordered progression of stage-specific miRNA profiles in the mouse B2 B-cell lineage [J]. *Blood*, 2011, 117(20):5340-5349.
- [44] GARCHOW B G, ENCINAS O B, LEUNG Y T, et al. Silencing of microRNA-21 in vivo ameliorates autoimmune splenomegaly in lupus mice[J]. *EMBO Mol Med*, 2011, 3(10):605-615.
- [45] LIU Y, DONG J, MU R, et al. MicroRNA-30a promotes B cell hyperactivity in patients with systemic lupus erythematosus by direct interaction with Lyn[J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(6):1603-1611.
- [46] YUAN Y, KASAR S, UNDERBAYEV C, et al. Role of microRNA-15a in autoantibody production in interferon-augmented murine model of lupus [J]. *Mol Immunol*, 2012, 52(2):61-70.
- [47] DUROUX-RICHARD I, CUENCA J, PONSOLLES C A, et al. MicroRNA profiling of B cell subsets from systemic lupus erythematosus patients reveals promising novel biomarkers[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(8):16953-16965.
- [48] GARAUD J C, SCHICKEL J N, BLAISON G, et al. B cell signature during inactive systemic lupus is heterogeneous; toward a biological dissection of lupus [J]. *PLoS One*, 2011, 6(8):e23900.
- [49] REN D S, LIU F, DONG G J, et al. Activation of TLR7 increases CCND3 expression via the downregulation of miR-15b in B cells of systemic lupus erythematosus[J]. *Cell Mol Immunol*, 2016, 13(6):764-775.

(收稿日期:2019-02-20 修回日期:2019-05-28)

(上接第 2389 页)

- The use of serum glial fibrillary acidic protein test as a promising tool for intracerebral hemorrhage diagnosis in Chinese patients and prediction of the short-term functional outcomes[J]. *Neurol Sci*, 2015, 36(11):2081-2087.
- [14] REN C, KOBEISSY F, ALAWIEH A, et al. Assessment of serum UCH-L1 and GFAP in acute stroke patients [J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1):24588.
- [15] LLOMBART V, GARCIA-BERROCOSO T, BUSTAMANTE A, et al. Plasmatic retinol-binding protein 4 and glial fibrillary acidic protein as biomarkers to differentiate ischemic stroke and intracerebral hemorrhage[J]. *J Neurochem*, 2016, 136(2):416-424.
- [16] ROZANSKI M, WALDSCHMIDT C, KUNZ A, et al. Glial fibrillary acidic protein for prehospital diagnosis of intracerebral hemorrhage[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2017, 43(1/2):76-81.
- [17] LUGER S, WITSCH J, DIETZ A, et al. Glial fibrillary acidic protein serum levels distinguish between intracerebral hemorrhage and cerebral ischemia in the early phase of stroke[J]. *Clin Chem*, 2017, 63(1):377-385.
- [18] KATSANOS A H, MAKRIS K, STEFANI D, et al. Plasma glial fibrillary acidic protein in the differential diagnosis of intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2017, 48(9):2586-2588.
- [19] JIANG J, SHI H Z, LIANG Q L, et al. Diagnostic value of interferon-gamma in tuberculous pleurisy: a metaanalysis [J]. *Chest*, 2007, 131(4):1133-1141.
- [20] BOSSUYT P M, REITSMA J B, BRUNS D E, et al. STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies[J]. *Clin Chem*, 2015, 61(12):1446-1452.

(收稿日期:2019-02-20 修回日期:2019-06-28)