

骨桥蛋白对恶性胸膜间皮瘤诊断价值的 Meta 分析

龙四军 周向东

摘要 目的 探讨骨桥蛋白 (osteopontin, OPN) 检测对恶性胸膜间皮瘤 (malignant pleural mesothelioma, MPM) 的诊断价值。**方法** 在 Medline、Embase 及 Cochrane 图书馆数据库中, 使用合适的关键词, 检索截至 2015 年 9 月 5 日发表的有关评价 OPN 对恶性胸膜间皮瘤诊断价值的英文文献, 由两名评价者使用 QUADAS-2 工具独立评价文献质量。采用随机效应模型进行统计分析得到 OPN 诊断 MPM 的总的敏感度、特异性及诊断比值比; 应用 SROC (summary receiver operating characteristic curves) 评估 OPN 诊断 MPM 的总体性能。**结果** 共纳入 7 篇研究文献。汇总后的结果为: 敏感度为 0.59 (95% CI: 0.54 ~ 0.63), 特异性为 0.85 (95% CI: 0.83 ~ 0.87), 诊断比值比为 10.63 (95% CI: 7.73 ~ 14.60)。SROC 曲线下面积为 0.839, Q 值为 0.771。**结论** OPN 可能是诊断 MPM 的一种有效标志物, 鉴于已有的研究数量和病例数较少, 尚需更多研究来验证 OPN 对 MPM 的诊断价值。

关键词 骨桥蛋白 恶性胸膜间皮瘤 诊断价值 Meta 分析

中图分类号 R561 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.05.039

Meta Analysis of the Diagnostic Accuracy of Osteopontin for Malignant Pleural Mesothelioma. Long Sijun, Zhou Xiangdong. Department of Respiratory Medicine, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China

Abstract Objective To investigate the diagnostic value of osteopontin for malignant pleural mesothelioma (MPM). **Methods** Using appropriate keywords, qualified studies published in English till September 05, 2015 on evaluation of circulating levels of osteopontin for the diagnosis of MPM were retrieved from Medline, Embase and The Cochrane Library databases. The tool of QUADAS-2 was used by two reviewers to assess the quality of the studies. The total sensitivity, specificity and diagnostic odds ratio of OPN in the diagnosis of MPM were obtained by using the random effect model. The total diagnostic performance of OPN was evaluated by summary receiver operating characteristic curves (SROC) approaches. **Results** A total of 7 studies were included in the analysis. The summary estimates as follows: Sensitivity was 0.59 (95% confidence interval: 0.54 - 0.63), specificity was 0.85 (95% confidence interval: 0.83 - 0.87), diagnostic odds ratio was 10.63 (95% confidence interval: 7.73 - 14.60). The area under curve (AUC) was 0.839 with Q value of 0.771. **Conclusion** OPN may be an effective marker for the diagnosis of MPM. In view of the limited studies and patients included, more research is required to verify these findings.

Key words Osteopontin; Malignant pleural mesothelioma; Diagnostic accuracy; Meta analysis

恶性胸膜间皮瘤是一种来源于浆膜间皮细胞、具有高度侵袭性的恶性肿瘤性疾病^[1]。其临床症状可表现为气短、咳嗽以及胸痛等症状, 但症状隐匿, 特异性低, 使得其诊断, 尤其是早期诊断极为困难, 导致 MPM 患者误诊率高或是确诊太晚而预后不良^[2]。CT 及 MRI 等影像学技术被广泛应用于 MPM 的诊断, 但其难以区分良恶性胸膜增厚而限制了其临床应用。活检行细胞学检查虽可以确诊 MPM, 但其为有创性的诊断方法, 不宜用于 MPM 患者的筛检, 且在早期诊断中的作用有限, 因此, 通过检测血液中诊断标

志物的方法来诊断 MPM 具有很大的临床价值^[3-6]。

OPN 是一种具有多功能的分泌型糖蛋白, 其在细胞与基质的黏附、免疫调节、肿瘤发展、细胞迁徙以及许多其他的生物学过程中皆发挥重要作用^[7]。在诸如肺癌、乳腺癌、前列腺癌、结肠癌等人类肿瘤患者血液中都有 OPN 的高表达^[8]。有研究报道 MPM 患者的血清或血浆中 OPN 的水平要高于健康对照组, 提示 OPN 可能是一种有价值的 MPM 诊断标志物^[9]。本篇 Meta 分析旨在评价 OPN 对于 MPM 的总的诊断准确性。

资料与方法

1. 研究对象: 以英文发表的有关评价 OPN 检测对恶性胸膜间皮瘤诊断价值的研究。

2. 纳入标准: ①研究目的为评价血 OPN 诊断 MPM 准确性的研究; ②研究组为已经确诊的 MPM 患

作者单位: 400010 重庆医科大学附属第二医院 (龙四军、周向东); 570102 海口, 海南医学院附属医院 (周向东)

通讯作者: 周向东, 主任医师, 教授, 博士生导师, 电子信箱: zxd999@263.com

者;③MPM 和非 MPM 患者的样本量;④报告了 OPN 的诊断敏感度、特异性或者能够通过计算而得出且能从这些数据绘出四格表;⑤以英文发表的科技文献。

3. 排除标准:①动物实验;②以非英文发表的文献;③文献中数据无法绘制四格表;④会议论文摘要或通信稿。

4. 文献检索策略:检索数据库包括:PubMed、Embase 及 Cochrane 图书馆,检索原则为主题词与自由词相结合,检索日期截至 2015 年 9 月 5 日。检索使用的英文检索词:osteopontin, OPN, SPP1 或 secreted phosphoprotein 1;mesothelioma, 并从综述文献和已有文献的参考文献中检索适合于本研究的文献。

5. 资料提取:两名评价员分别进行文献检索。浏览标题、摘要、全文以及所有相关的研究。对研究是

否符合纳入标准存在异议时通过协商解决。对符合纳入条件的研究提取以下数据:作者、出版年限、研究所在的国家,研究对象的临床特征、诊断标准、检验方法,检验标本以及参考标准。以病例组及对照组的样本量大小、与血清中 OPN 水平相应的敏感度及特异性的高低为基础,计算并绘制四方表格。如果文献未直接给出敏感度和特异性信息,则选用受试者工作特性曲线上离该曲线左上角最近的那个点的坐标值来替代敏感度和特异性。

6. 质量评价:7 个纳入研究的基本信息见表 1。两名评价员使用诊断性试验准确性质量评价工具 (QUADAS-2), 分别对纳入的研究文献进行质量评价,对于文献质量评价存在任何分歧均时通过互相协商解决。评价结果见表 2。

表 1 纳入研究的基本信息

纳入研究	国家	标本	检测方法	阈值	TP	NP	NF	TF
Pass (2005 年)	美国	血清	ELISA	48.30ng/ml	59	10	17	59
Grigoriu (2007 年)	法国	血清	ELISA	NR	67	30	29	82
Creaney (2008 年)	澳大利亚	血清	ELISA	12.00ng/ml	35	4	31	37
Paleari (2009 年)	意大利	血浆	ELISA	12.20ng/ml	23	23	1	8
Cristaudo (2010 年)	意大利	血浆	ELISA	878.65ng/ml	22	31	10	173
Cristaudo (2010 年)	意大利	血清	ELISA	16.06ng/ml	15	22	9	150
Creaney (2011 年)	澳大利亚	血浆	ELISA	NR	26	4	40	85
Creaney (2011 年)	澳大利亚	血清	ELISA	NR	13	4	53	85
Bayram (2014 年)	土耳其	血清	ELISA	17.23nmol/L	18	73	6	449

NR. 未报告;TP. 真阳性;NP. 假阳性;NF. 假阴性;TF. 真阴性

表 2 纳入研究的质量评价 (QUADAS-2)

纳入研究	偏倚风险				实用性		
	①	②	③	④	①	②	③
Pass (2005 年)	☺	☺	?	?	☺	☺	?
Grigoriu (2007 年)	☺	☺	☺	?	☺	☺	☺
Creaney (2008 年)	☺	☺	☺	?	☺	☺	☺
Paleari (2009 年)	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Cristaudo (2010 年)	☺	☺	☺	?	☺	☺	☺
Creaney (2011 年)	☺	☺	☺	?	☺	☺	☺
Bayram (2014 年)	☺	☺	☺	?	☺	☺	☺

①. 病例选择;②. 待评价试验;③. 金标准;④. 病例流程和进展情况;☺. 低风险;☹. 高风险;?. 风险不明

7. 统计学方法:本研究采用 Metadisc1.4 软件进行统计分析,提取各研究的敏感度与特异性,绘制综合受试者工作特征 (SROC) 曲线,估计 OPN 诊断 MPM 的诊断价值。采用敏感度对数与 (1 - 特异性) 对数的 Spearman 相关系数检验其阈值效应;采用计算诊断比值比 (diagnostic odds ratio, DOR) 的 Cochran - Q 值来检验非阈值效应。采用随机效应模

型 (有异质性时) 或者固定效应模型 (无异质性时) 计算纳入研究的合并敏感度 (SEN)、特异性 (SPE)、阳性似然比 (PLR)、阴性似然比 (NLR) 及诊断比值比 (ROR) 等效应量指标^[10]。

结 果

1. 文献检索结果:经过评价员对科技文献的独立搜索,最终检索到 196 篇论文。去重后剩余 140 篇,

通过浏览标题和摘要剔除 125 篇论文,通过浏览全文排除 8 篇研究。最后纳入研究文献共 7 篇,涉及病例组(MPM 患者)474 例和对照组(非 MPM 患者)1329 例,以此进行系统评价和 Meta 分析^[11-17]。表 1 为纳入研究的基本信息。纳入的 7 个研究都评价了血中 OPN 水平诊断 MPM 的准确性。

2. 纳入研究质量评价:入选研究大多数没有根据 STARD 制定的传统标准进行报告^[18]。这些研究大多没有提供有关研究设计特征的信息,包括难以解释的结果、撤销率以及是否所有的参与者均采用相同的参考标准。因此,大多数研究的研究流程与进展均不清楚。剔除的研究没有报告参考标准^[11]。表 2 汇总了所纳入研究的质量评价结果。

3. 异质性检验:阈值效应检验。敏感度对数与(1-特异性)对数的斯皮尔曼相关系数为 0.86 ($P = 0.003$),表明敏感度与(1-特异性)呈正相关,说明研究间存在阈值效应。非阈值效应检验。观察纳入研究各个效应量的森林图可以看出,每个研究的精确估计值与合并值之间存在较大偏差;对各研究之间的敏感度、特异性、阳性似然比、阴性似然比、诊断比值比进行统计检验的结果为:敏感度($\chi^2 = 92.37, P = 0.000, I^2 = 91.3\%$)、特异性($\chi^2 = 87.22, P = 0.000, I^2 = 90.8\%$)、阳性似然比(Q 检验 = 98.71, $P = 0.000, I^2 = 91.9\%$)、阴性似然比(Q 检验 = 90.23, $P = 0.000, I^2 = 91.1\%$)、诊断比值比(Q 检验 = 8.21, $P = 0.414, I^2 = 2.5\%$)。结果提示,除诊断比值比异质性较小外,其他效应量均存在非阈值效应引起的异质性。

4. Meta 分析结果:(1)合并效应量:考虑到各研究间的异质性,选用随机效应模型来合并效应量;敏感度汇总值 0.59(95% CI:0.54~0.63)、特异性汇总值 0.85(95% CI:0.83~0.87)、阳性似然比汇总值 4.06(95% CI:2.40~6.86)、阴性似然比汇总值 0.44(95% CI:0.31~0.64)、诊断比值比汇总值 10.63(95% CI:7.73~14.60)。SROC 下面积 AUC 为 0.839, Q 值为 0.771(图 1、图 2)。(2)亚组分析:由于受到研究质量和研究数量的影响,本研究只对检测介质进行亚组分析。在纳入的研究中,有 3 组采用血浆作为检测介质,6 组采用血清作为检测介质。亚组分析的结果显示血浆 OPN 检测和血清 OPN 检测具有同等的诊断效能。亚组分析的效应量合并结果见表 3。(3)敏感度分析:对纳入研究逐个进行排除后观察汇总后的效应量变化,结果显示敏感度、特异性

等指标无明显变化,说明本研究的所纳入的文献稳定性较好。

讨 论

本研究最终纳入了 7 篇有关血 OPN 诊断 MPM 准确性的研究,共计 9 组研究数据。分析结果显示血 OPN 检测对诊断 MPM 的汇总敏感度 58.6%,汇总特异性 84.9%,此结果表明血 OPN 作为一种诊断性生物标志物,在诊断 MPM 时具有较高的漏诊率(41%)和较低的误诊率(15%)。不同于敏感度和特异性,诊断比值比不容易受到目标疾病患病率的影响^[19]。本研究显示血 OPN 对 MPM 的汇总的诊断比值比为 10.63,即 MPM 患者中诊断阳性率约比非 MPM 患者中诊断阳性率高 10.63 倍,同样表明 OPN 用于 MPM 的诊断具有较高的诊断效能。受试者工作曲线下面积是一种反映诊断性试验综合诊断效能的指标,其面积的大小反映诊断试验的总体诊断效能。如图 2 所示,SROC 的 AUC 值为 0.839, Q 值为 0.771,显示血 OPN 检测用于诊断 MPM 具有较高的诊断效能。

现有研究表明,测定血清和血浆中 OPN 水平对 MPM 都具有诊断价值,但需要注意的是血浆中的 OPN 测定值常高于血清中的 OPN 测定值^[15,20]。测定不同介质中 OPN 是否具有同等的诊断价值,有关研究结果存在差异。在 3 个头对头的比较研究中,其中有两项研究^[15,16]结果提示,血浆 OPN 的 AUC 值要高于血清的 AUC 值,剩余的 1 个研究^[12]结果则显示二者的 AUC 值并没有明显差异。已发表的一篇关于 OPN 诊断 MPM 的荟萃分析结果显示,血清 OPN 和血浆 OPN 的 AUC 分别为 0.82 和 0.85,提示二者的诊断价值基本相同^[21]。本研究亚组分析的结果显示血清 OPN 和血浆 OPN 的 AUC 分别为 0.852 和 0.838,提示二者的诊断价值基本相同,这与前述的荟萃分析结果基本一致。因为目前研究数量较少,尚需要进行更多以头对头方式设计的研究来阐明哪种介质更适合于 OPN 水平的检测。

统计分析结果提示研究间存在较大的异质性,既有阈值效应导致的异质性,其原因为各研究采用的检测阈值差异较大,亦有非阈值效应导致的异质性。由于研究数量较少,采用 Meta 回归分析探究异质性原因的价值有限。以血清和血浆为分组标准进行亚组分析的结果提示两者的诊断价值无明显差异。因此,检验介质的不同不大可能是产生异质性的原因。纳入的研究均使用 ELISA 法检测血 OPN 水平,故由检验方法引起异质性的可能性较小。笔者推测纳入研

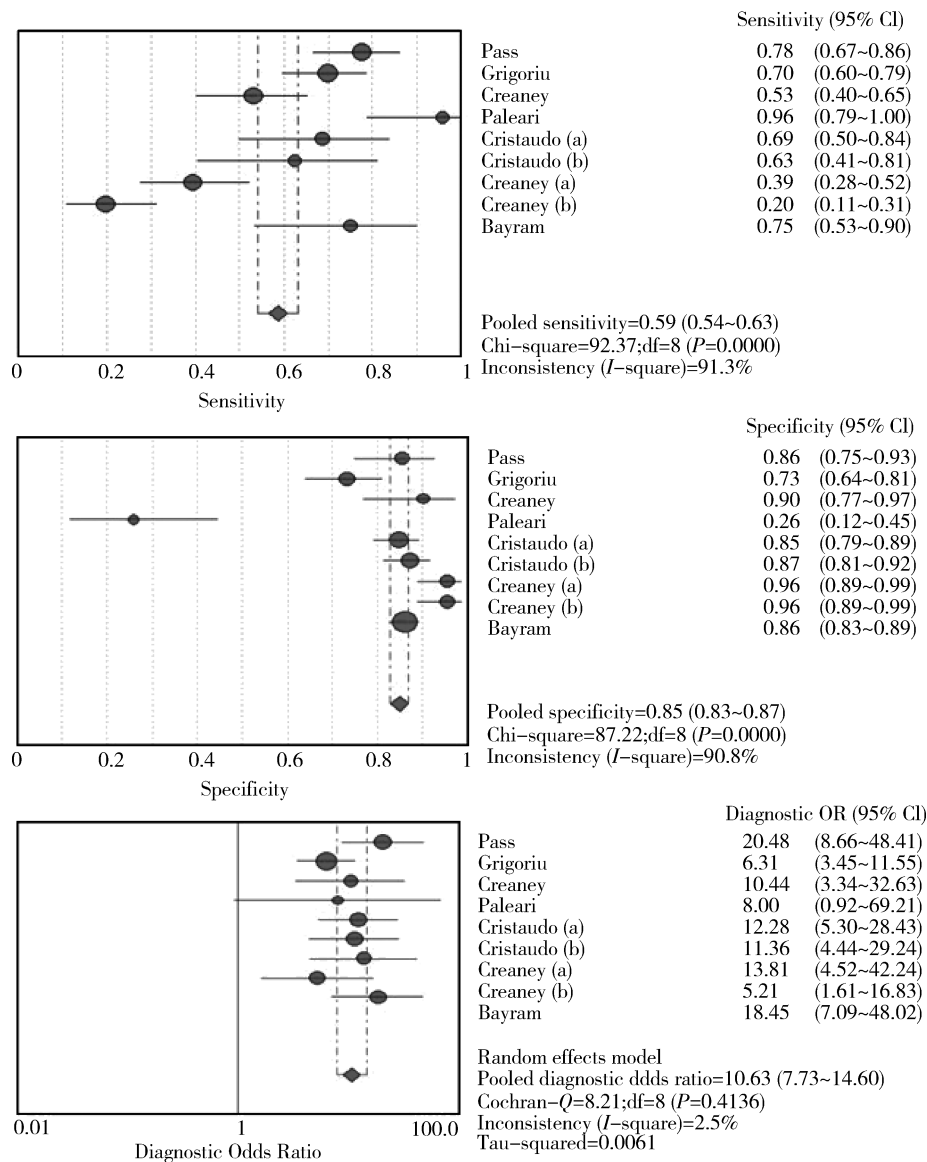


图1 汇总后的敏感度、特异性及诊断比值比的森林图

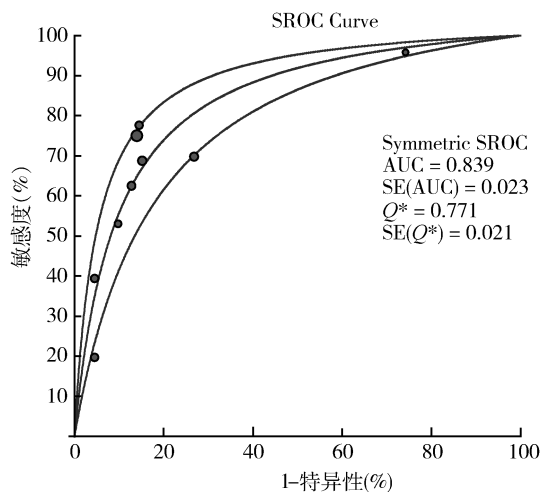


图2 OPN 诊断 MPM 的 SROC 曲线

究中 MPM 研究对象和非 MPM 研究对象的特征差异是异质性的产生来源,包括研究对象的年龄、种族、石棉暴露时间以及对对照组的构成差异等,对比各纳入研究中非 MPM 研究对象可以发现,其组成差异较明显。最近发表的一篇前瞻性 Meta 分析的确显示非 MPM 研究对象的特征和组成会影响 MPM 肿瘤标志物的诊断准确性。另外,笔者不能忽略其他因素对 OPN 诊断 MPM 的准确性的影响,比如不同操作者的技术熟练程度差异、研究对象样本的管理水平差异等。

除 OPN 外,可溶性间皮素相关肽(soluble mesothelin-related peptides, SMRP),包括可溶性间皮素和可溶性巨核细胞促进因子,亦被视为诊断 MPM 最有前景的血清生物标志物^[5,22]。在诊断 MPM 时,OPN

表 3 亚组分析

介质	组数	AUC	SEN(95% CI)	SPE(95% CI)	DOR(95% CI)
合计	9	0.839(0.0230)	0.59(0.54~0.63)	0.85(0.83~0.87)	10.63(7.73~14.60)
血浆	3	0.838(0.0371)	0.58(0.49~0.67)	0.82(0.78~0.86)	12.29(6.47~23.33)
血清	6	0.852(0.0323)	0.59(0.54~0.64)	0.86(0.84~0.88)	10.55(6.65~16.74)

的诊断准确性是否优于 SMRP 以及二者联合用于诊断时 OPN 能否增加 SMRP 的诊断效能仍然值得探讨。已发表的两篇荟萃分析结果显示,同 OPN 相类似,SMRP 诊断 MPM 时也具有较高的特异性和较低的敏感度^[22]。Creaney 等^[13,16]的研究结果发现,OPN 并不增加 SMRP 的 ROC 曲线下面积,亦即 OPN 并不能提高 SMRP 的诊断准确性。而 Cristaudo 等^[9]的研究则认为 OPN 能够提高 SMRP 的诊断准确性。

本评价不完善之处在于虽然采用了较为合理的检索策略,仍有漏检文献可能,从而导致发表偏倚;本研究未纳入非英文发表的研究文献,一定程度上会影响研究结果;缺乏大样本量的对照研究;纳入研究多为回顾性研究,可产生回顾性偏倚;所纳入的研究数较少等。因此,需要进行更多设计更加严谨的试验,以提高研究质量以保证结果的可靠性。

综上所述,无论是来自于血浆还是血清,OPN 可作为诊断 MPM 的一种有效标志物。鉴于已有的研究数量和病例数较少,尚需更深入研究来进一步验证 OPN 对 MPM 的诊断价值。

参考文献

1 Davidson B. Prognostic factors in malignant pleural mesothelioma [J]. Hum Pathol,2015,46(6):789-804

2 Tomasetti M, Amati M, Santarelli L, et al. Malignant mesothelioma: biology, diagnosis and therapeutic approaches[J]. Curr Mol Pharmacol,2009,2(2):190-206

3 Husain AN, Colby TV, Ordóñez NG, et al. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: a consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group [J]. Arch Pathol Lab Med,2009,133(8):1317-1331

4 Tsujimura T, Torii I, Sato A, et al. Pathological and molecular biological approaches to early mesothelioma [J]. Int J Clin Oncol,2012,17(1):40-47

5 Mandira R, Hedy LK. Malignant pleural mesothelioma: an update on biomarkers and treatment [J]. Chest,2009,136(3):888-896

6 Tomasetti M, Santarelli L. Biomarkers for early detection of malignant mesothelioma: diagnostic and therapeutic application [J]. Cancers: Basel,2010,2(2):523-548

7 Uede T. Osteopontin, intrinsic tissue regulator of intractable inflammatory diseases [J]. Pathol Int, 2011,61(5):265-280

8 Fedarko NS, Jain A, Karadag A, et al. Elevated serum bone sialoprotein and osteopontin in colon, breast, prostate, and lung cancer [J]. Clin Cancer Res, 2001,7(12):4060-4066

9 Cristaudo A, Bonotti A, Simonini S, et al. Combined serum mesothelin and plasma osteopontin measurements in malignant pleural mesothelioma [J]. J Thorac Oncol,2011,6(9):1587-1593

10 张天嵩, 钟文昭. Meta-DiSc 软件在诊断试验 Meta 分析中的应用[J]. 循证医学, 2008, 8(2):97-100

11 Pass HI, Lott D, Lonardo F, et al. Asbestos exposure, pleural mesothelioma, and serum osteopontin levels [J]. N Engl J Med,2005,13,353(15):1564-1573

12 Grigoriu BD, Scherpereel A, Devos P, et al. Utility of osteopontin and serum mesothelin in malignant pleural mesothelioma diagnosis and prognosis assessment [J]. Clin Cancer Res,2007,13(10):2928-2935

13 Creaney J, Yeoman D, Demelker Y, et al. Comparison of osteopontin, megakaryocyte potentiating factor, and mesothelin proteins as markers in the serum of patients with malignant mesothelioma [J]. J Thorac Oncol,2008,3(8):851-857

14 Paleari L, Rotolo N, Imperatori A, et al. Osteopontin is not a specific marker in malignant pleural mesothelioma [J]. Int J Biol Markers, 2009,24(2):112-117

15 Cristaudo A, Foddìs R, Bonotti A, et al. Comparison between plasma and serum osteopontin levels: usefulness in diagnosis of epithelial malignant pleural mesothelioma [J]. Int J Biol Markers,2010,25(3):164-170

16 Creaney J, Yeoman D, Musk AW, et al. Plasma versus serum levels of osteopontin and mesothelin in patients with malignant mesothelioma - which is best? [J]. Lung Cancer, 2011,74(1):55-60

17 Bayram M, Dongel I, Akbaş A, et al. Serum biomarkers in patients with mesothelioma and pleural plaques and healthy subjects exposed to naturally occurring asbestos [J]. Lung,2014,192(1):197-203

18 Patrick MB, Johannes BR, David EB, et al. The STARD Statement for Reporting Studies of Diagnostic Accuracy: explanation and elaboration [J]. Clin Chem J, 2003,49(1):7-18

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

20 Lanteri P, Lombardi G, Colombini A, et al. Stability of osteopontin in plasma and serum [J]. Clin Chem Lab Med,2012,50(11):1979-1984

21 Hu ZD, Liu XF, Liu XC, et al. Diagnostic accuracy of osteopontin for malignant pleural mesothelioma: a systematic review and meta-analysis [J]. Clin Chim Acta,2014,10,433(7):44-48

22 Hollevoet K, Reitsma JB, Creaney J, et al. Serum mesothelin for diagnosing malignant pleural mesothelioma: an individual patient data meta-analysis [J]. J Clin Oncol, 2012,1,30(13):1541-1549

(收稿日期:2015-11-03)

(修回日期:2015-11-18)