

# fibulin-3 对恶性胸膜间皮瘤诊断价值的 Meta 分析

邓勇军 莫世贤 刘焕鹏 李 珏

**摘要 目的** 通过 Meta 分析以确定 fibulin-3 对 MPM 的诊断价值。**方法** 检索中国知网、万方数据库、Medline、中国生物医学文献数据库、PubMed、The Cochrane Library 和 EMBASE 等数据库中 fibulin-3 对 MPM 诊断价值的相关研究,由两名研究者按纳入与排除标准筛选文献、提取资料并评价文献质量,采用 MetaDisc 1.4 软件进行 Meta 分析。**结果** 共有 21 项研究纳入本次 Meta 分析, fibulin-3 诊断 MPM 研究的合并敏感度为 70% (95% CI:67% ~ 72%), 特异性为 82% (95% CI:80% ~ 84%), 阳性似然比为 5.09 (95% CI:3.56 ~ 7.27), 阴性似然比为 0.27 (95% CI:0.20 ~ 0.36), 诊断比数比为 27.28 (95% CI:14.15 ~ 52.60)。拟合 SROC 曲线,得到 SROC 曲线下面积分别为 0.9186 及 0.9164,  $Q^*$  指数为 0.8518。**结论** fibulin-3 对 MPM 的诊断具有较高等度的敏感度及特异性,可与其他指标联合检测作为临床诊断 MPM 的辅助方法。

**关键词** 纤蛋白-3 恶性胸膜间皮瘤 诊断 Meta 分析

**中图分类号** R734.3

**文献标识码** A

**DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.07.025

**Diagnostic Value of Fibulin-3 in Malignant Pleural Mesothelioma: A Meta-analysis.** Deng Yongjun, Mo Shixian, Liu Huanpeng, et al. Department of Thoracic Surgery, The Second People's Hospital of Yunnan Province/The Fourth Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Yunnan 650021, China

**Abstract Objective** To use Meta analysis to determine the diagnostic value of fibulin-3 for MPM. **Methods** We searched the database of China National Knowledge Infrastructure, WanFang Data, Medline, China Biology Medicine disc, PubMed, the Cochrane Library and EMBASE to collect studies about the diagnostic value of fibulin-3 for MPM. Two reviewers screened literature according to the inclusion and exclusion criteria, extracted data, and assessed the quality of included studies. MetaDiSc 1.4 were used to conduct the Meta-analysis. **Results** There are twenty-one studies included the Meta analysis. The summary estimation for fibulin-3 in the diagnosis of MPM in the studies included were sensitivity 70% (95% CI:67% - 72%), specificity 82% (95% CI:80% - 84%), positive likelihood ratio 5.09 (95% CI:3.56 - 7.27), negative likelihood ratio 0.27 (95% CI:0.20 - 0.36), and diagnostic odds ratio 27.28 (95% CI: 14.15 - 52.60), fitting the SROC curve and getting the area under the SROC curve respectively 0.9186, 0.9164 and the  $Q^*$  index is 0.8518. **Conclusion** Fibulin-3 in the diagnosis of MPM has higher sensitivity and higher specific degrees. It can be combined with other indicators as an auxiliary diagnostic method for clinical diagnosis of MPM.

**Key words** Fibulin-3; Malignant pleural mesothelioma; Diagnosis; Meta analysis

恶性间皮瘤是一类起源于胸膜间皮、心包间皮、腹膜间皮以及鞘膜间皮的肿瘤,胸膜间皮瘤是其中最常见,约占所有间皮瘤的 90%<sup>[1]</sup>。恶性胸膜间皮瘤(malignant pleural mesothelioma, MPM)的发生与石棉接触有关,其恶性程度较高,目前发生率在全球范围内有逐年上升趋势,今后将有可能成为常见病。由于恶性胸膜间皮瘤潜伏期较长,早期无特异性临床表现,且长期以来一直缺乏特异性和敏感度较好的肿瘤标志物,导致早期诊断较为困难,大多数患者发现

时多已是晚期,其中位生存期不到 1 年<sup>[2]</sup>。因此寻找新的有效的肿瘤分子标志物,对 MPM 的早期诊断及鉴别诊断具有重要意义。

纤蛋白-3 (fibulin-3) 也叫表皮生长因子-含纤蛋白样细胞外基质蛋白 EFEMP1 (epidermal growth factor-containing fibulin-like extracellular matrix proteins), 属于高度保守的 fibulin 蛋白家族成员,包含 11 个外显子,相对分子质量约  $50 \times 10^3$  kDa, 可编码 493 个氨基酸残基<sup>[3]</sup>。目前对 fibulin-3 的功能的了解仍然处于初级阶段, fibulin-3 是细胞基膜的重要组成部分,而基膜的功能障碍会导致各种疾病,如炎症的发生和肿瘤细胞的转移。fibulin-3 在正常组织中低表达,而在甲状腺组织中高表达,可介导细胞与细胞、细胞与间质之间的信号转导<sup>[4]</sup>。越来越多的

基金项目:云南省科技厅-昆明医科大学联合专项基金资助项目 (2015FB080)

作者单位:650021 云南省第二人民医院/昆明医科大学第四附属医院胸外科

通讯作者:邓勇军,电子邮箱:thoraces@163.com

研究发现 fibulin-3 在 MPM 患者的血液及胸腔积液中显著升高,至于 fibulin-3 是否对 MPM 具有早期诊断及鉴别诊断价值,目前尚无定论,亦无大样本量的多中心研究予以证实<sup>[5]</sup>。为了进一步证实 fibulin-3 对 MPM 的早期诊断价值,本研究通过 Meta 分析,综合评价 fibulin-3 对 MPM 的诊断价值,为 fibulin-3 在 MPM 中的临床研究和应用提供参考。

### 资料与方法

1. 文献纳入与排除标准:(1)研究类型:以 fibulin-3 为标志物诊断 MPM 的临床试验,语种为中文及英语。(2)研究对象:①MPM 患者,接受 fibulin-3 检测,经组织学或细胞学检查确诊;②能获得 fibulin-3 诊断 MPM 的真阳性值(true positive value, TP)、假阳性值(false positive value, FP)、真阴性值(true negative value, TN)、假阴性值(false negative value, FN)等原始数据<sup>[6]</sup>。(3)诊断方法:待评价试验为 fibulin-3 检测,以病理诊断结果为金标准。(4)结局指标:敏感度(SEN)、特异性(SPE)、阳性似然比(+LR)、阴性似然比(-LR)、诊断比值比(DOR)及受试者工作特征曲线(SROC)下面积(AUC)<sup>[7,8]</sup>。(5)排除标准:①对照组仅有正常人;②研究中无法提取有效数据;③重复性实验中,发表较早或样本量较小的文献<sup>[9]</sup>。

2. 检索方法:检索中国知网、万方数据库、Medline、中国生物医学文献数据库、PubMed、The Cochrane Library 和 EMBASE 数据库,收集 2017 年 1 月之前公开发表的有关 MPM 患者血液及胸腔积液中 fibulin-3 浓度及其诊断意义的文献,检索词包括 fibulin-3、恶性胸膜间皮瘤、诊断、Meta 分析、肿瘤标志物等<sup>[10,11]</sup>。以 PubMed 为例,英文检索关键词为“fibulin-3”or “EFEMP1”and “malignant pleural mesothelioma”or “pleural mesothelioma”or “mesothelioma”。

3. 质量评价及资料提取:由两名研究者独立筛选文献并进行质量评价,按预先设计的资料提取表提取资料,意见不统一时征求第 3 位研究人员的意见后决定。资料主要内容包括纳入研究的一般信息(文献编号、题目、年份、作者、统计学方法),患者信息(性别、年龄等),以及文献的质量评价相关内容<sup>[12,13]</sup>。纳入研究的方法学质量评价采用 QUADAS 工具进行<sup>[14]</sup>。

4. 统计学方法:首先应用 Meta-Disc 1.4<sup>[14]</sup> 软件分析异质性,包括阈值效应和非阈值效应引起的异质性,以及异质性来源。通过 ROC 曲线平面图和计

算敏感度对数与(1-特异性)对数的 Spearman 相关系数来检验有无阈值效应,若平面图呈“肩臂状”分布,和(或)Spearman 相关系数  $P < 0.05$ ,提示存在阈值效应。若存在阈值效应,则数据合并的最佳方式是拟合 SROC 曲线并计算 AUC,或应用其他统计量如  $Q^*$  指数。若阈值效应不存在,则计算其合并的敏感度(SEN)、特异性(SPE)、阳性似然比(+LR)、阴性似然比(-LR)、诊断比值比(DOR),并绘制 SROC 曲线,计算曲线下面积(AUC)。对于非阈值效应所致异质性,通过亚组分析方式处理<sup>[13]</sup>。

### 结 果

1. 检索结果:本研究共检出相关文献 451 篇,其中英文文献 339 篇,中文文献 112 篇。利用文献的发表时间顺序和效应尺度间的关系来分析文献的发表偏倚。即无偏抽样框的子研究  $\ln(OR)$  值的平均值与总体值非常接近,而有偏抽样框的子研究  $\ln(OR)$  值的平均值与总体值则相差较大;相对于无偏抽样框,有偏抽样框中子研究的  $P$  值的平均值更小。经过筛选,最终 9 篇文献符合标准,共 21 项研究被纳入,其中 19 项为随机对照试验,2 项为临床对照研究,各试验均声明组间因素匹配,具有可比性,纳入研究的基本特征见表 1,方法学质量评价结果见表 2。

2. 各研究的异质性分析:使用 Meta-Disc 1.4 软件查询 ROC 平面散点图进行异质性分析,结果发现 SROC 平面散点图不呈典型的“肩臂形”改变,进一步计算 SEN 对数与(1-SPN)对数的 Spearman 相关系数为 0.090,  $P = 0.697$ ,故不存在阈值效应。然后对其他来源的异质性进行检验,各研究之间的敏感度( $\chi^2 = 221.99, P < 0.05$ )、特异性( $\chi^2 = 125.21, P < 0.05$ )、诊断比值比( $\chi^2 = 130.94, P < 0.05$ )。本研究纳入的各项研究对象的 fibulin-3 截断值不同,每个研究样本量少,检测方法不同,故无法进一步根据研究人群特点来进行亚组分析。

3. fibulin-3 诊断 MPM 的敏感度及特异性分析:采用随机效应模型进行 Meta 分析,结果显示,SEN 合并 = 70% (95% CI: 67% ~ 72%)、SPE 合并 = 82% (95% CI: 80 ~ 84%)、+LR = 5.09 (95% CI: 3.56 ~ 7.27)、-LR = 0.27 (95% CI: 0.20 ~ 0.36)、DOR 合并 = 27.28 (95% CI: 14.15 ~ 52.60) (图 1 ~ 图 5)。依次排除每个研究后进行敏感度分析,结果显示 SEN 合并和 SPE 合并未见明显改变,提示 Meta 分析结果的稳定性好。拟合 SROC 曲线, SROC 曲线中每个方

表1 纳入研究的基本特征

号码	纳入研究	年份	国家	n	阈值 (ng/ml)	真阳性数	假阳性数	假阴性数	真阴性数	检测方法
1	Pass <sup>[11]</sup>	2012	美国	382	52.8	47	45	74	216	ELISA
2	Pass <sup>[11]</sup>	2012	美国	228	52.8	65	27	49	87	ELISA
3	Pass <sup>[11]</sup>	2012	美国	228	52.8	66	26	0	136	ELISA
4	Pass <sup>[11]</sup>	2012	美国	144	28.96	35	13	11	85	ELISA
5	Pass <sup>[11]</sup>	2012	美国	351	44.4	64	28	49	210	ELISA
6	Segal <sup>[15]</sup>	2013	澳大利亚	202	52.0	18	64	6	114	ELISA
7	Agha <sup>[16]</sup>	2014	埃及	36	66.5	22	3	2	9	ELISA
8	Agha <sup>[16]</sup>	2014	埃及	34	52.0	25	0	2	7	ELISA
9	Kirschner <sup>[17]</sup>	2015	瑞士	69	29.0	36	1	5	27	ELISA
10	Kirschner <sup>[17]</sup>	2015	瑞士	71	29.0	46	1	10	14	ELISA
11	Kirschner <sup>[17]</sup>	2015	瑞士	90	29.0	30	0	30	30	ELISA
12	Creaney <sup>[18]</sup>	2014	澳大利亚	202	29.0	39	43	35	85	ELISA
13	Elgazzar <sup>[19]</sup>	2014	埃及	202	54.3	30	0	1	29	ELISA
14	Kaya <sup>[20]</sup>	2015	土耳其	83	30.1	42	1	5	35	ELISA
15	Kaya <sup>[20]</sup>	2015	土耳其	83	36.6	40	3	4	36	ELISA
16	Kaya <sup>[20]</sup>	2015	土耳其	83	30.0	35	8	2	38	ELISA
17	Demir <sup>[21]</sup>	2016	土耳其	90	51.41	37	5	16	32	ELISA
18	Demir <sup>[21]</sup>	2016	土耳其	83	51.4	37	5	14	27	ELISA
19	Napolitano <sup>[22]</sup>	2016	美国	80	29.0	22	0	15	43	ELISA
20	Napolitano <sup>[22]</sup>	2016	美国	42	不清楚	19	3	3	17	ELISA
21	Napolitano <sup>[22]</sup>	2016	美国	47	不清楚	19	3	3	22	ELISA

表2 纳入研究的方法学质量评价结果

纳入研究	年份	QUADAS 条目													
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Pass <sup>[11]</sup>	2012	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	U	Y	U	Y	Y
Pass <sup>[11]</sup>	2012	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	U	Y	U	Y	Y
Pass <sup>[11]</sup>	2012	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	U	Y	U	Y	Y
Pass <sup>[11]</sup>	2012	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	U	Y	U	Y	Y
Pass <sup>[11]</sup>	2012	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	U	Y	U	Y	Y
Segal <sup>[15]</sup>	2013	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	U	Y	U	Y	Y
Agha <sup>[16]</sup>	2014	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	U	Y	U	Y	Y
Agha <sup>[16]</sup>	2014	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	U	Y	U	Y	Y
Kirschner <sup>[17]</sup>	2015	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	U	Y	U	Y	Y
Kirschner <sup>[17]</sup>	2015	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	U	Y	U	Y	Y
Kirschner <sup>[17]</sup>	2015	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	U	Y	U	Y	Y
Creaney <sup>[18]</sup>	2014	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	U	Y	U	Y	Y
Elgazzar <sup>[19]</sup>	2014	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	U	Y	U	Y	Y
Kaya <sup>[20]</sup>	2015	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	U	Y	U	Y	Y
Kaya <sup>[20]</sup>	2015	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	U	Y	U	Y	Y
Kaya <sup>[20]</sup>	2015	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	U	Y	U	Y	Y
Demir <sup>[21]</sup>	2016	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	U	Y	U	Y	Y
Demir <sup>[21]</sup>	2016	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	U	Y	U	Y	Y
Napolitano <sup>[22]</sup>	2016	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	U	Y	U	Y	Y
Napolitano <sup>[22]</sup>	2016	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	U	Y	U	Y	Y
Napolitano <sup>[22]</sup>	2016	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	U	Y	U	Y	Y

1. 病例谱是否包含了各种病例及易混淆的疾病病例; 2. 研究对象的选择标准是否明确; 3. 金标准是否能准确区分有病、无病状态; 4. 金标准和待评价试验检测的间隔是否足够短, 以避免出现疾病病情的变化; 5. 是否所有的样本或随机选择的样本均接受了金标准试验; 6. 是否所有病例无论待评价试验的结果如何, 都接受了相同的金标准试验; 7. 金标准试验是否独立于待评价试验, 即待评价试验不包含在金标准中; 8. 待评价试验的操作是否描述得足够清楚且可重复; 9. 金标准试验的操作是否描述得足够清楚且可重复; 10. 待评价试验的结果判读是否是在不知晓金标准试验结果的情况下进行的; 11. 金标准试验的结果判读是否是在不知晓待评价试验结果的情况下进行的; 12. 当解释试验结果时, 可获得的临床资料是否与实际应用中可获得的临床资料一致; 13. 是否报告了难以理解的中间试验结果; 14. 对退出研究的病例是否进行解释; Y. 是; N. 否; U. 未知

点表示一个独立研究,它既是对试验特性的总体概括,也显示敏感度与特异性之间的相互关系,得到

SROC 曲线下面积分别为 0.9186、0.9164,  $Q^*$  指数为 0.8518(图 6)。

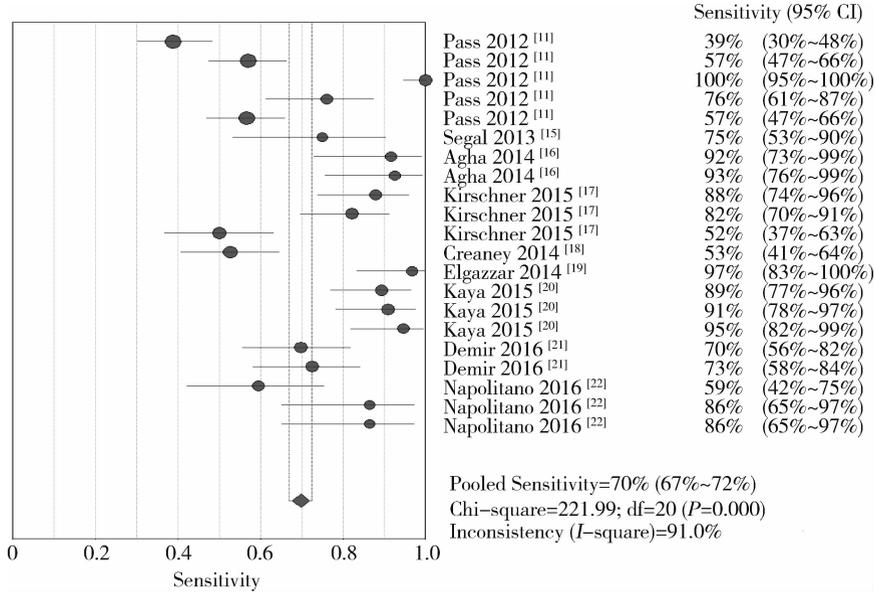


图 1 21 项 fibulin - 3 诊断 MPM 的敏感度 (SEN) 森林图

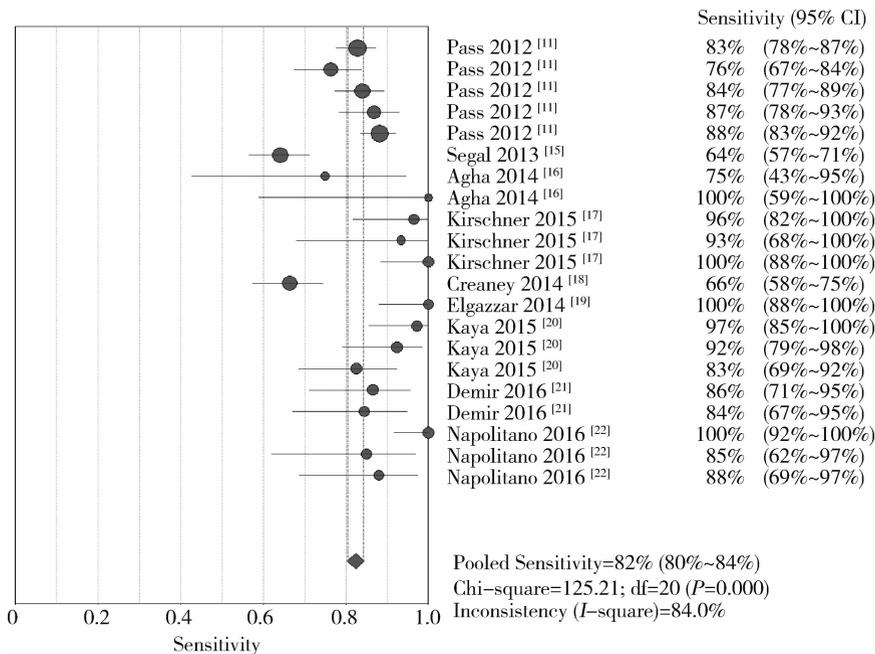


图 2 21 项 fibulin - 3 诊断 MPM 研究的特异性 (SPE) 森林图

### 讨 论

MPM 恶性程度高,预后差,早期诊断与治疗是恶性胸膜间皮瘤患者获得长期生存的关键。在恶性胸膜皮瘤诊断中曾经使用过的标志物,如透明质酸以及细胞角蛋白 CYFRA211、TPA 和一些癌抗原,如 CA153、CA125、CA199 以及 CEA,均对检测间皮瘤不够敏感和特异,不适合在临床上应用<sup>[23,24]</sup>。fibulin - 3

作为一个新的分子标志物用于诊断 MPM,在胸腔积液和血浆中有较高的水平,相对于其他一般的生物学标志物有着特殊的重要性<sup>[25,26]</sup>。目前,许多医院已开展了 fibulin - 3 用于 MPM 的早期诊断和筛查,在不同的独立研究中,多数专家对其在临床诊断中的价值达成以下共识:①血浆 fibulin - 3 水平与年龄、性别、石棉暴露时间及胸膜的病变程度无关;②与有石

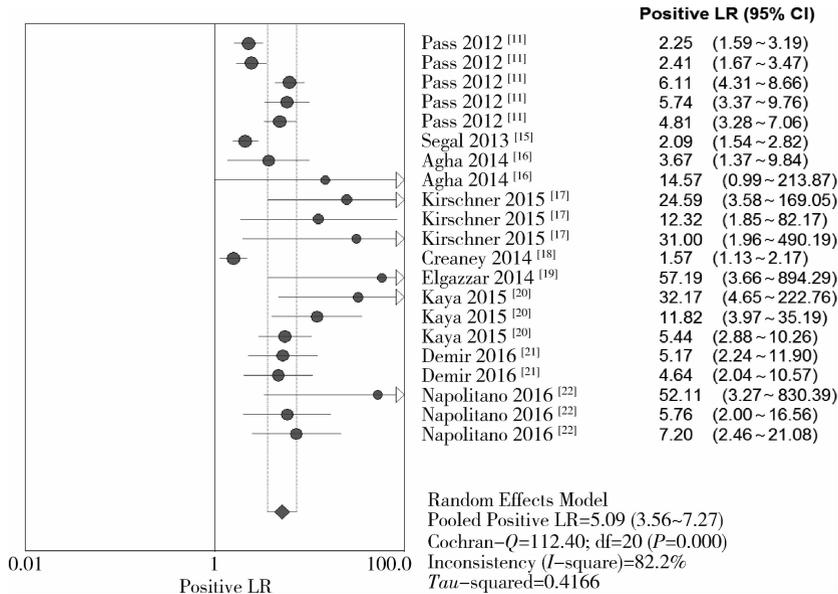


图3 21项 fibulin-3 诊断 MPM 研究的阳性似然比 (+LR) 森林图

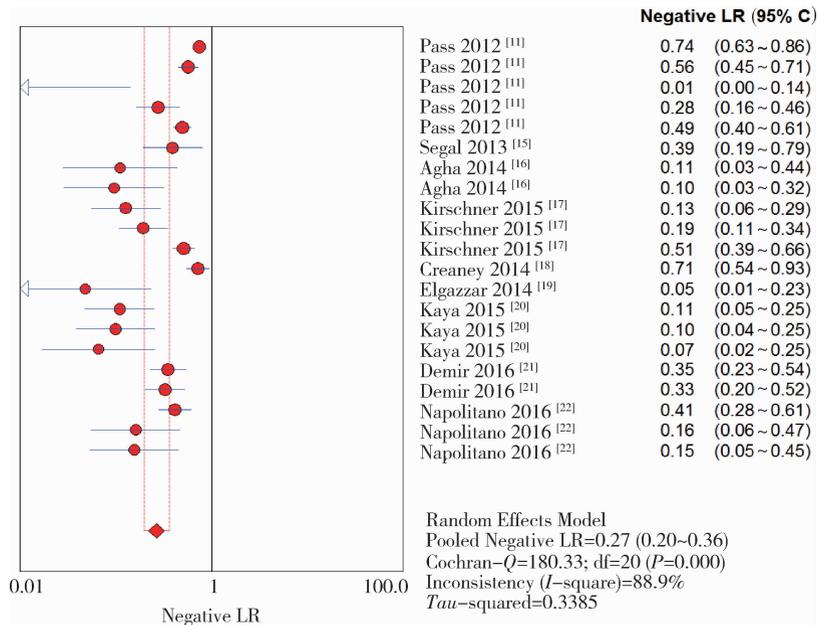


图4 21项 fibulin-3 诊断 MPM 研究的阴性似然比 (-LR) 森林图

棉接触史但未患恶性肿瘤的患者相比,胸膜间皮瘤患者血浆 fibulin-3 的浓度明显升高;③胸膜间皮瘤患者胸腔积液中 fibulin-3 含量也明显高于其他疾病导致的胸腔积液<sup>[27]</sup>。

本研究检索相关文献,通过 Meta 分析显示 fibulin-3 诊断 MPM 的敏感度为 70%,特异性为 82%,其可信程度均较高。SROC 曲线下面积 (AUC) 是衡量某一诊断方法准确性的最佳指标,AUC 越接近 1,说明诊断效果越好。本研究通过拟合 SROC 曲线,得到 AUC 分别为 0.802、0.738,说明 fibulin-3 在诊断

MPM 中具有一定的价值,其敏感度、特异性均较高,可用于 MPM 的早期辅助诊断。

本 Meta 分析研究虽然严格按照诊断性 Meta 分析指南进行,但仍有局限性:①各实验室使用的检测方法和试剂可能不同,存在着方法学上的偏倚;②各研究选取的病例组和对照组的方法不完全相同,存在选择上的偏倚;③各研究分析中获得最大的敏感度和特异性在疾病的检测所定义的截止点的精度还需要进一步研究。最后,纤蛋白-3 和 MPM 的发病机制之间的关系仍不清楚,需要进一步研究。

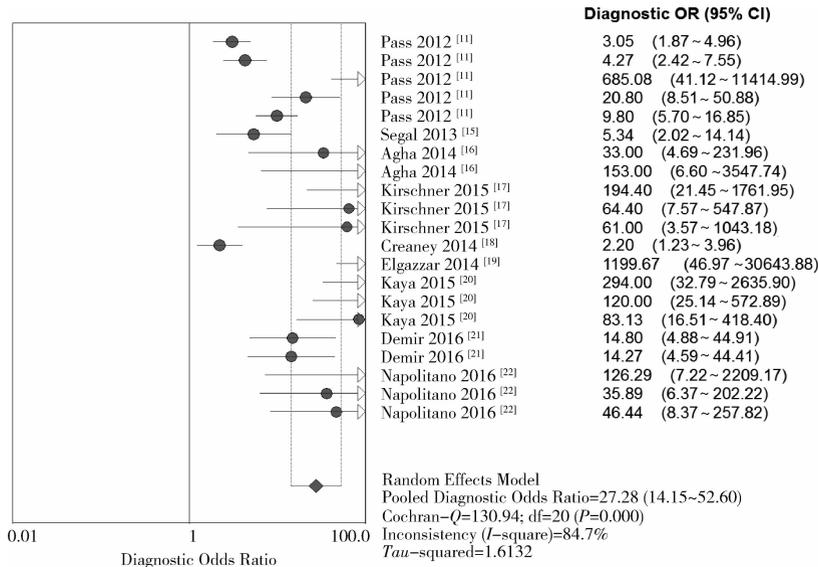


图 5 21 项 fibulin - 3 诊断 MPM 研究的诊断比值比 (DOR) 森林图

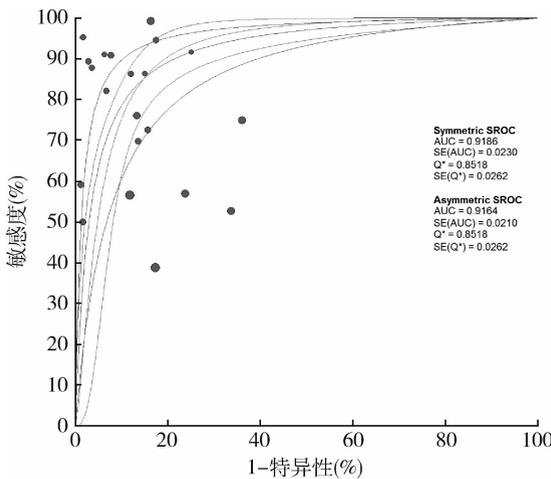


图 6 21 项 fibulin - 3 诊断 MPM 的 SROC 曲线

综上所述,本分析显示 fibulin - 3 诊断 MPM 具有较高等度的敏感度和特异性,但其准确性一般,不适合单独诊断 MPM,需与其他一些新型标志物如骨桥蛋白等协同检测来进行 MPM 的早期诊断<sup>[28]</sup>。相信随着检测方法的不断优化,新型分子生物学指标的不断发现, fibulin - 3 在 MPM 早期诊断中的价值会不断被挖掘。

参考文献

- 1 Roberts HC, Patsios DA, Paul NS, *et al.* Screening for malignant pleural mesothelioma and lung cancer in individuals with a history of asbestos exposure[J]. J Thorac Oncol, 2009, 4(5):620 - 628
- 2 Tsiouris A, Wales by RK. Malignant pleural mesothelioma: current concepts in treatment[J]. Nat Clin Pract Oncol, 2007, 4(6):344 - 352
- 3 Hu Y, Pioli PD, Siegel E, *et al.* EFEMP1 suppresses malignant glioma growth and exerts its action within the tumor extracellular compartment[J]. Mol Cancer, 2011, 10(1):123 - 134

- 4 Seeliger H, Camaj P, Ischenko I, *et al.* EFEMP1 expression promotes in vivo tumor growth in human pancreatic adenocarcinoma[J]. Mol Cancer Res, 2009, 7(2): 189 - 198
- 5 Zhang Y, Marmorstein LY. Focus on molecules: fibulin - 3 (EFEMP1)[J]. Exp Eye Res, 2010, 90:374 - 375
- 6 腰利云,施根林. 联合检测 CA153、CA125 和 CEA 对乳腺癌诊断价值的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2015, 15(1):54 - 61
- 7 蒋耀文,刘鹏,唐时元,等. 降钙素原对结核性胸腔积液诊断价值的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2014, 14(6):716 - 720
- 8 蒋耀文,刘鹏,凌云飞,等. 神经元特异性烯醇化酶对恶性胸腔积液诊断价值的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2014, 14(5): 598 - 603
- 9 王纪文,高佳,赫捷,等. ProGRP 与 NSE 对小细胞肺癌诊断价值的 meta 分析[J]. 中国肺癌杂志, 2010, 13(12):1094 - 1100
- 10 Lamote K. Fibulin - 3 as a biomarker for pleural mesothelioma[J]. N Engl J Med, 2013, 368:56
- 11 Pass HI, Levin SM, Harbut MR, *et al.* Fibulin - 3 as a blood and effusion biomarker for pleural mesothelioma[J]. N Engl J Med, 2012, 367(15):1417 - 1427
- 12 李盈,顾怀婷.《中国循证医学杂志》发表系统评价/Meta 分析的文献计量分析[J]. 中国循证医学杂志, 2012, 12(10):1279 - 1282
- 13 刁骧,艾昌林,秦莉,等. QUADAS 的制定:用于系统评价研究质量的工具[J]. 中国循证医学杂志, 2007, 7(4):296 - 306
- 14 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 - 108
- 15 Segal A, Sterrett GF, Frost FA, *et al.* A diagnosis of malignant pleural mesothelioma can be made by effusion cytology: results of a 20 year audit[J]. Pathology, 2013, 45(1):44 - 48
- 16 Agha M, El - habashy M, El - Shazly R. Role of fibulin - 3 in the diagnosis of malignant mesothelioma[J]. Egypt J Chest Dis Tuberc, 2014, 63: 99 - 105
- 17 Kirschner MB, Pulford E, Hoda MA, *et al.* Fibulin - 3 levels in malignant pleural mesothelioma are associated with prognosis but not diagnosis[J]. Br J Cancer, 2015, 113(6):963 - 969

(下转第 115 页)

发生率达90%,且下降速度快幅度大,多需面罩加压给氧才可使SpO<sub>2</sub>恢复正常,存在一定的麻醉风险,故正式研究时采用面罩给氧3L/min。本研究还观察到除术后发生头晕外,N<sub>1</sub>、N<sub>2</sub>、N<sub>3</sub>组在纳布啡缓慢静脉注射过程中较多患者亦可发生头晕,但目前尚无该现象的基础研究,故其作用机制不清,笔者推测可能与其作用于中枢κ受体有关。有研究表明,纳布啡可缩短产妇第1产程的活跃期,这与其提供的麻醉性镇痛作用有一定关系,故其对缓解内脏痛更有效<sup>[9]</sup>。本研究结果显示,丙泊酚复合纳布啡0.10mg/kg或0.15mg/kg时术后NRS评分降低,研究表明,随着给药剂量的增加,纳布啡对宫缩痛有良好的抑制作用,这得益于其较强的κ受体激动作用。

本研究结果显示,N<sub>2</sub>、N<sub>3</sub>组丙泊酚用量减少、苏醒时间缩短,这与纳布啡的κ受体激动有关。丙泊酚以镇静作用为主,镇痛作用弱,复合纳布啡可增强镇痛效果,减少丙泊酚用量,从而缩短苏醒时间。另外,N<sub>3</sub>组比N<sub>2</sub>组苏醒时间延长,考虑纳布啡激动κ受体亦可产生镇静作用。因此临床上比较纳布啡最常见的不良反应为镇静<sup>[10]</sup>。而N<sub>2</sub>、N<sub>3</sub>组丙泊酚用量比较差异无统计学意义,故当纳布啡用量达0.10mg/kg及以上时,随剂量增加反而出现苏醒时间延长,但本研究差异尚无统计学意义,这可能跟本研究样本量较少或剂量增幅偏小有关。纳布啡0.10mg/kg麻醉时患者低血压、心动过缓、体动反应、低氧血症、头晕、恶心和呕吐的发生率均较低,提示该剂量在提供患者循环呼吸功能稳定的同时能维持术中良好的麻醉效果及术后镇痛效果,并具有较低的术后不良反应发生率。因此,宫腔镜手术患者复合丙泊酚时纳布啡的适宜剂

量为0.10mg/kg。

综上所述,剂量为0.10mg/kg的纳布啡复合丙泊酚用于无痛宫腔镜检查既能达到良好的麻醉效果、有效抑制术后宫缩痛,又具有更好的安全性,是较为适宜的药物剂量。

参考文献

- 1 Chatrath V, Attri JP, Bala A, *et al.* Epidural nalbuphine for postoperative analgesia in orthopedic surgery [J]. *Anesth Essays Res*, 2015, 9(3):326-330
- 2 Black D, Trevethick M. The kappa opioid receptor is associated with the perception of visceral pain [J]. *Gut*, 1998, 43(3):312-313
- 3 Zeng Z, Lu J, Shu C, *et al.* A comparison of nalbuphine with morphine for analgesic effects and safety: meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Sci Rep*, 2015, 5:10927
- 4 Gal TJ, DiFazio CA, Moscicki J. Analgesic and respiratory depressant activity of nalbuphine: a comparison with morphine [J]. *Anesthesiology*, 1982, 57(5):367-374
- 5 Amin SM, Amr YM, Fathy SM, *et al.* Maternal and neonatal effects of nalbuphine given immediately before induction of general anesthesia for elective cesarean section [J]. *Saudi J Anaesth*, 2011, 5(4):371-375
- 6 Rawal N, Wennhager M. Influence of perioperative nalbuphine and fentanyl on postoperative respiration and analgesia [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1990, 34(3):197-202
- 7 Elliott P, O'Hare R, Bill KM, *et al.* Severe cardiovascular depression with remifentanyl [J]. *Anesth Analg*, 2000, 91(1):58-61
- 8 Narver HL. Nalbuphine, a non-controlled opioid analgesic, and its potential use in research mice [J]. *Lab Anim;NY*, 2015, 44(3):106-110
- 9 Kim TH, Kim JM, Lee HH, *et al.* Effect of nalbuphine hydrochloride on the active phase during first stage of labour: a pilot study [J]. *J Obstet Gynaecol*, 2011, 31(8):724-727
- 10 Kubica-Cielińska A, Zielińska M. The use of nalbuphine in paediatric anaesthesia [J]. *Anaesthesiol Intensive Ther*, 2015, 47(3):252-256

(收稿日期:2016-12-07)

(修回日期:2016-12-10)

(上接第110页)

- 18 Creaney J, Dick IM, Meniawy TM, *et al.* Comparison of fibulin-3 and mesothelin as markers in malignant mesothelioma [J]. *Thorax*, 2014, 69(10):895-902
- 19 Elgazzar AEM, Embarak S, Refat AM, *et al.* Value of plasma and pleural effusion fibulin-3 levels in the diagnosis of malignant pleural mesothelioma effusions [J]. *Egypt J Chest Dis Tuberc*, 2014, 63(4):883-888
- 20 Kaya H, Demir M, Taylan M, *et al.* Fibulin-3 as a diagnostic biomarker in patients with malignant mesothelioma [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(4):1403-1407
- 21 Demir M, Kaya H, Taylan M, *et al.* Evaluation of new biomarkers in the prediction of malignant mesothelioma in subjects with environmental asbestos exposure [J]. *Lung*, 2016, 194(3):1-9
- 22 Napolitano A, Antoine DJ, Pellegrini L, *et al.* HMGB1 and its hyperacetylated isoform are sensitive and specific serum biomarkers to detect asbestos exposure and to identify mesothelioma patients [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(16):3087-3096

- 23 Cristaudo A, Foddiss R, Vivaldi A, *et al.* Clinical significance of serum mesothelin in patients with mesothelioma and lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(17):5076-5081
- 24 Grigoriu BD, Scherperee LA, 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
- 25 Scherpereel A, Grigoriu B, Conti M, *et al.* Soluble mesothelin-related peptides in the diagnosis of malignant pleural mesothelioma [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 173:1155-1160
- 26 Creaney J. Comparison of mesothelin and fibulin-3 in pleural fluid and serum as markers in malignant mesothelioma [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2015, 21:352-356
- 27 黄慧,徐作军. Fibulin-3可作为诊断恶性胸膜间皮瘤的生物标记物 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2013, 36(5):330-330
- 28 龙四军,周向东. 骨桥蛋白对恶性胸膜间皮瘤诊断价值的Meta分析 [J]. *医学研究杂志*, 2016, 45(5):155-159

(收稿日期:2017-08-17)

(修回日期:2017-10-30)