

尿羧肽酶 B 激活肽对重症急性胰腺炎诊断价值的分析

方 乐^{1,2}, 李俊明^{1△}, 万腊根¹, 王 娜², 罗 清² (1. 南昌大学第一附属医院检验科 330006;
2. 南昌大学研究生院医学部 330006)

【摘要】 目的 探讨尿液羧肽酶 B 激活肽(CAPAP)检测在重症急性胰腺炎(SAP)中的诊断价值。**方法** 检索 1995 年 1 月至 2010 年 11 月 Cochrane 图书馆、PubMed 和万方数据库等数据库,按照 Cochrane 协作网推荐的诊断试验纳入标准筛选文献,采用 QVADAS 工具评价纳入文献质量,应用 Meta-Disc 1.4 软件对纳入研究进行综合定量评价并绘制综合受试者工作曲线(SROC)。**结果** 6 篇文献符合纳入标准,异质性检验提示存在异质性。按随机效应模型 Meta 分析,CAPAP 诊断 SAP 的敏感度、特异度、阳性似然比、阴性似然比、诊断优势比等汇总值分别为 0.73、0.85、6.40、0.34、22.99。SROC 下面积(AUC)为 0.930 3, Q 值为 0.865 5。**结论** 尿 CAPAP 对 SAP 临床诊断价值有较低的敏感度和较高的特异度,测定尿液 CAPAP 可作为诊断 SAP 的辅助指标。

【关键词】 重症急性胰腺炎; 尿羧肽酶 B 激活肽; 诊断价值

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2011.09.023 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2011)09-1066-03

Analysis of diagnostic value of urine carboxypeptidase B activation peptide testing for severe acute pancreatitis FANG Le^{1,2}, LI Jun-ming^{1△}, WAN La-gen¹, WANG Na², LUO Qing² (1. Department of Clinical Laboratory, The First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, Jiangxi 330006, China; 2. Graduate Medical School of Nanchang University, Nanchang, Jiangxi 330006, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the diagnostic accuracy of carboxypeptidase B activation peptide(CAPAP) for severe acute pancreatitis(SAP). **Methods** Qualified literatures on evaluation of CAPAP in diagnosis of SAP in English and Chinese published between January 1995 and November 2010 were retrieved from the Cochrane Library, Pubmed, and Wanfang databases. Two reviewers independently assessed the methodological quality of each study with the quality assessment of diagnostic accuracy studies(QUADAS) tool. Statistical analysis was performed by employing Meta-Disc 1.4. A meta-analysis of the reported sensitivity and specificity of each study and summary receiver operating characteristic(SROC) curve was performed. **Results** Six literatures were finally included. After testing the heterogeneity of the included articles, random effect model was selected to calculate the pooled weighted sensitivity, specificity, and likelihood ratio. The sensitivity was 0.73. The specificity was 0.85. The positive likelihood ratio was 6.40. The negative likelihood ratio was 0.34. The diagnostic odds ratio was 22.99. The area under SROC curve was 0.930 3 and Q index was 0.865 5. **Conclusion** Urine CAPAP has low sensitivity and high specificity in diagnosing SAP. Thus, CAPAP in urine can be used as an accessory diagnostic criterion for SAP diagnosis.

【Key words】 severe acute pancreatitis; carboxypeptidase B activation peptide; diagnostic value

重症急性胰腺炎(SAP)是临床上常见的急危重症之一,其起病急、进展快、并发症多和病死率高。由于其临床表现多样,现有的 APACHE-II 评分、Ranson 评分虽有助于临床判断 SAP,但完善评分需在 48 h 后才能完成,无法应用于早期的诊断和治疗^[1-2]。在诊断较为困难时有必要使用一些指标协助诊断和鉴别 SAP,这对于患者的治疗和预后尤为重要。现有的淀粉酶和脂肪酶无法区分胰腺炎的严重程度^[3]。近年来,研究者们发现羧肽酶 B 激活肽(CAPAP)对 SAP 有一定的诊断价值。

CAPAP 是胰腺腺泡分泌的蛋白水解酶之一,是由 95 个氨基酸组成的活性肽,正常情况下为无活性的酶原。这种肽类不被肠道吸收,在血中不与其他物质结合,经肾小球滤过后,在尿液和血清中相对稳定。1998 年 Appelros 等首先报道了检测血液和尿液中 CAPAP 有助于急性胰腺炎严重程度的早期诊断^[4]。此后关于 CAPAP 对 SAP 诊断价值的研究较多。由于单个研究样本量一般都偏小,且在病例来源、研究设计、统计

学分析等方面的差异,使 CAPAP 在诊断 SAP 的灵敏度和特异性上差异较大。为此作者搜索了相关研究进行 Meta 分析,从而评价 CAPAP 对 SAP 的临床诊断价值。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准与排除标准

1.1.1 纳入标准 符合下列条件的对照研究:(1)研究目的为评价尿液 CAPAP 对 SAP 的临床诊断价值;(2)研究组为经临床确诊的 SAP 患者,有明确的诊断标准;(3)对照组为易与 SAP 相混淆的轻型急性胰腺炎患者;(4)研究结果中应含有或通过计算可获得四格表数据;(5)中文和英文文献。

1.1.2 排除标准 排除标准:对照组仅为健康对照;中英文以外文献。

1.2 文献检索及资料收集

1.2.1 检索词 主要检索词 severe acute pancreatitis, carboxypeptidase B activation peptide, activation peptide of carboxypeptidase B, urine, sensitivity, specificity, 重症急性胰腺

炎、羧肽酶 B 激活肽、尿液、敏感度、特异度。并从查找的文献后的参考文献中进一步获取符合纳入标准的文献。

1.2.2 检索策略 参考 The Bayes Library of Diagnostic Studies and Reviews 制定检索策略,检索词分目标疾病和诊断准确性指标,并根据具体数据库调整,所有检索采用主题词与自由词相结合的方式,所有检索策略通过多次预检索后确定。

1.2.3 数据库检索 检索数据库包括: Cochrane library, PubMed, Embase, Ovid, Springer 数据库、万方数据库、中文科技期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM-disc)、维普中文科技期刊数据库(VIP)、中国学术会议论文库(CACP),并专门检索相关灰色文献网站,时间限定在 1995 年 1 月至 2010 年 11 月。

1.3 纳入文献的资料提取 由 2 名评价员独立进行质量评价和数据提取并进行结果比对,若遇分歧,讨论解决。各研究信息包括研究文献编号、发表时间、研究国家;研究组诊断标准、患者数量及其他相关临床背景资料;对照组相似病例的疾病、患者数量等;试剂来源、实验方法、临界值、并直接获取或计算四格表数据。

1.4 纳入文献的质量评价 由 2 名评价员独立进行文献评价,有异议时通过协商解决。用诊断性试验准确性质量评价工具(QVADAS)评价文献质量,分别对 14 个条目按“是”、“否”、“不清楚”3 个判断标准进行评价^[5]。

1.5 统计学方法

1.5.1 异质性检验 使用 Meta-Disc1.4 软件进行统计学处理分析^[6]。采用 Spearman 相关分析检查有无阈值效应引起的异质性,对敏感度和特异度采用 χ^2 检验,对阳性似然比、阴性似然比及诊断优势比采用 Cochran-Q 检验,如存在异质性,则采用随机效应模型进行 Meta 分析,反之则采用固定效应模型进行 Meta 分析。用 I^2 评价异质性大小; $I^2 < 25\%$ 则异质性较小, $25\% < I^2 < 50\%$ 则为中等异质性; $I^2 > 50\%$ 则研究结果间存在高度异质性。

1.5.2 指标汇总处理 Meta 分析采用随机效应模型计算灵敏度、特异度、阳性似然比、阴性似然比、诊断优势比及其 95% 可信区间。绘制综合受试者工作曲线(SROC)、计算 SROC 下面积(AUC)。检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。对 SROC 的分析采用 Q 值表示,Q 值越大,表示诊断试验的准确率越高,AUC 越接近 1,说明诊断效果越好。

2 结果

2.1 纳入文献的特点及质量评价 初检出文献 31 篇。阅读文题及摘要后排除综述、无对照等 18 篇,初步纳入 13 篇。进一步阅读全文,排除未达到纳入标准的文献 7 篇,最终纳入 6 篇,其中中文文献 1 篇^[7],英文文献 5 篇^[8-12]。包括 SAP 组和非 SAP 患者共 427 例。各纳入研究的发表时间为 2001 年 2 月至 2009 年 8 月,6 篇均未采用或未提及是否实施随机化或盲法;不同试验采用的试剂和仪器也不尽相同。试验结果设定的临界值也不完全相同。

2.2 异质性分析 异质性是评价统计合并不同研究的精确估计是否恰当的关键。在诊断试验中引起异质性的原因有阈值效应和非阈值效应,首先考虑阈值效应所致,使用 Meta-Disc 1.4 软件查询 SROC 平面散点图,发现 SROC 平面散点图不呈典型的“肩臂形”改变。提示不存在阈值效应,同时进行灵敏度对数与(1-特异度)对数的 Spearman 相关系数,Spearman 相关系数 = -0.2, $P = 0.704$,也表明不存在阈值效应。然后对其

他来源的异质性进行检验,各研究之间敏感度($\chi^2 = 11.81$, $P = 0.0376$, $I^2 = 57.6\%$)、特异度($\chi^2 = 19.04$, $P = 0.0019$, $I^2 = 73.7\%$)、阳性似然比(Q 检验 = 17.09, $P = 0.0043$, $I^2 = 70.7\%$)、阴性似然比(Q 检验 = 10.81, $P = 0.0553$, $I^2 = 53.7\%$)及诊断优势比(Q 检验 = 12.61, $P = 0.0274$, $I^2 = 60.3\%$)均存在异质性。结果提示各研究之间敏感度、特异度、阳性似然比、阴性似然比及诊断优势比等存在异质性。

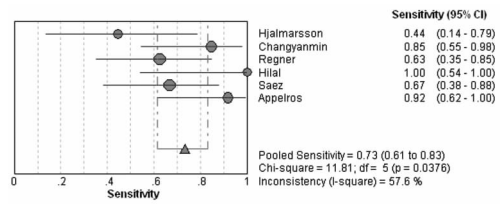


图 1 纳入的 6 个研究的汇总敏感度森林图

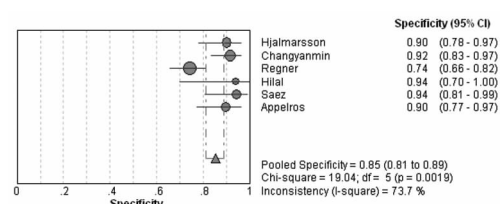


图 2 纳入的 6 个研究的汇总特异度森林图

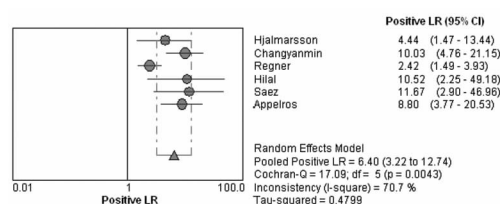


图 3 纳入的 6 个研究的汇总阳性似然比森林图

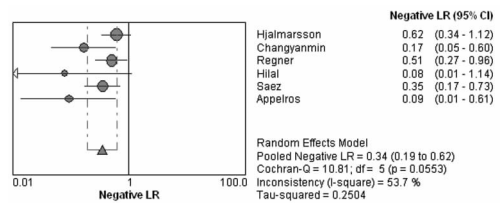


图 4 纳入的 6 个研究的汇总阴性似然比森林图

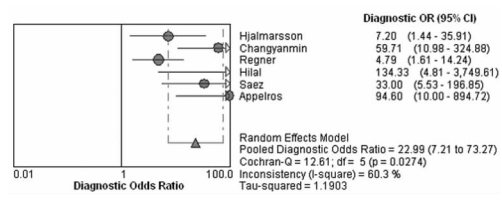


图 5 纳入的 6 个研究的汇总诊断优势比森林图

2.3 Meta 分析 由于异质性检验提示各研究之间敏感度、特异度及诊断优势比之间均存在异质性,故 Meta 分析合并效应量时采用随机效应模型。最后得到的汇总敏感度、特异度、阳性似然比、阴性似然比及诊断优势比等汇总值分别为 0.73 (95%CI: 0.61~0.83)、0.85 (95%CI: 0.81~0.89)、6.40 (95%CI: 3.22~12.74)、0.34 (95%CI: 0.19~0.62)、22.99 (95%CI: 7.21~73.27)。AUC 为 0.9303 (Se = 0.0419), Q 值为 0.8655,见图 1~6。

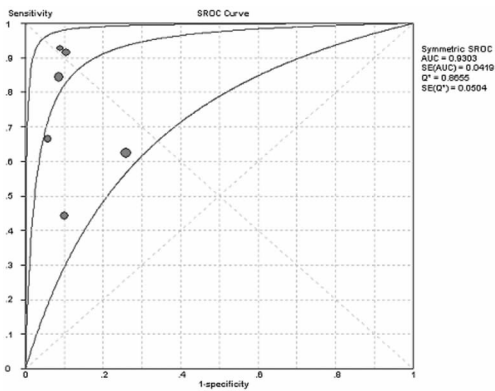


图 6 纳入的 6 个研究的 SROC 及 AUC

3 讨 论

本系统评价纳入 6 篇文章,共纳入患者 427 例,其中经临床确认的 SAP 患者共 71 例,非 SAP 患者 356 例。本系统评价结果显示,检测尿液 CAPAP 对诊断 SAP 的合并敏感度为 73%,合并特异度为 85%,表明其漏诊率较高,为 27%,误诊率较低,为 15%;合并阳性似然比=6.40,表明尿液中尿 CAPAP 高,则 SAP 患病可能性很大;合并阴性似然比=0.34,表明尿液中尿 CAPAP 低,尚不能排除 SAP 患病的可能。诊断优势比为 22.99,AUC 为 0.930 3,表明其诊断效能较高。从研究的结果来看,综合考虑敏感度和特异度,在 SAP 诊断较为困难时,尿液 CAPAP 的检测可作为诊断 SAP 的辅助性指标。

本研究纳入的 6 个研究中,CAPAP 诊断 SAP 的敏感度为 44%~100%,特异度为 74%~94%,差异较大,本文分析可能存在以下原因:(1)所纳入的 6 个研究年限跨度长达 10 多年,在此期间 CAPAP 的检测技术也有了一定的发展,其检测结果的灵敏度和特异度都有了一定的提高,因此本研究存在一定的系统误差;(2)由于临界值设定不同可引起差异。在本研究中异质性检验未发现阈值效应;(3)研究之间采用的检测仪器和诊断试剂来源不完全相同,操作者水平也有一定的差异;(4)研究之间实验组和对照组设定不完全均质,本研究相对较少;(5)各研究的设计和试验方法也不完全相同。

本评价尚存在以下不足,有待于进一步研究和完善。(1)发表偏倚。虽然采用了较广的检索范围,但仍有诸多灰色文献无法获取,因而不能排除潜在的发表偏倚,在应用研究结果时应当加以考虑。(2)语种偏倚。检索文献的语种限于中文和英文,可能会漏检其他语种的相关研究。(3)由于受纳入研究数量限制,统计指标不够全面,不能进行亚组分析以寻求异质性来源。(4)由于受不同检测试剂 cut off 值影响,本研究仅进行定性分析,未能进行定量分析。(5)检索到的文献多数为回顾性对照研究,可产生回顾性偏倚,应尽可能采用同质的随机对照研究或前瞻性的队列研究来分析。为此,在进一步研究时应严格按照 Cochrane 协作网推荐的诊断试验的纳入标准筛选文献,加强文献质量,减少偏倚,并联合其他诊断 SAP 的指标,更全面更客观地评价 CAPAP 在 SAP 中的临床诊断价值。

综上所述,本系统评价综合定量分析结果显示,尿液 CAPAP 检测对 SAP 的诊断有一定的价值,在综合考虑以上可能影响评价结果的前提下,本文认为检测尿液 CAPAP 可作为诊断 SAP 的一项辅助指标。

参考文献

[1] Ocampo C, Silva W, Zandalazini H, et al. Pleural effusion

is superior to multiple factor scoring system in predicting acute pancreatitis outcome[J]. Acta Gastroenterol Latinoam, 2008, 38(1): 34-42.

[2] Osvaldt AB, Viero P, Borges da Costa MS, et al. Evaluation of Ranson, Glasgow, APACHE-II, and APACHE-O criteria to predict severity in acute biliary pancreatitis[J]. Int Surg, 2001, 86(3): 158-161.

[3] Pezzilli R, Billi P, Plate L, et al. Human pancreas-specific protein/procarboxypeptidase B: a useful serum marker of acute pancreatitis[J]. Digestion, 1994, 55(2): 73-77.

[4] Appelros S, Thim L, Borgstrom A. Activation peptide of carboxypeptidase B in serum and urine in acute pancreatitis[J]. Gut, 1998, 42(1): 97-102.

[5] Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, et al. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews[J]. BMC Med Res Methodol, 2003, 3: 25-30.

[6] Zamora J, Abaira V, Muriel A, et al. Meta-DiSc: a software for meta-analysis of test accuracy data[J]. BMC Med Res Methodol, 2006, 6: 31-36.

[7] 常艳敏, 郑冶钢, 徐金颖, 等. 尿羧肽酶 B 激活肽在重症急性胰腺炎中的临床应用价值[J]. 天津医药, 2009, 37(8): 683-684.

[8] Hjalmarsson C, Stenflo J, Borgstrom A. Activated protein C-protein C inhibitor complex, activation peptide of carboxypeptidase B and C-reactive protein as predictors of severe acute pancreatitis[J]. Pancreatol, 2009, 9(5): 700-707.

[9] Regner S, Appelros S, Hjalmarsson C, et al. Monocyte chemoattractant protein 1, active carboxypeptidase B and CAPAP at hospital admission are predictive markers for severe acute pancreatitis[J]. Pancreatol, 2008, 8(1): 42-49.

[10] Hilal MA, Ung CT, Westlake S, et al. Carboxypeptidase-B activation peptide, a marker of pancreatic acinar injury, but not L-selectin, a marker of neutrophil activation, predicts severity of acute pancreatitis[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2007, 22(3): 349-354.

[11] Saez J, Martinez J, Trigo C, et al. Clinical value of rapid urine trypsinogen-2 test strip, urinary trypsinogen activation peptide, and serum and urinary activation peptide of carboxypeptidase B in acute pancreatitis[J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(46): 7261-7265.

[12] Appelros S, Petersson U, Toh S, et al. Activation peptide of carboxypeptidase B and anionic trypsinogen as early predictors of the severity of acute pancreatitis[J]. Br J Surg, 2001, 88(2): 216-221.

(收稿日期: 2010-12-06)