

尿液 CYFRA21-1 诊断膀胱癌的 Meta 分析*

夏 勇¹, 龙嘉杰², 郭旭光¹ (1. 广州医科大学附属第三医院检验科, 广州 510150;
2. 广州医科大学金域检验学院, 广州 510182)

【摘要】 目的 对尿液细胞角蛋白 19-片段(CYFRA21-1)诊断膀胱癌的准确性进行系统评价。**方法** 检索 1990~2013 年间国外公开发表的关于 CYFRA21-1 诊断膀胱癌的文献, 对纳入的文献进行质量评价并进行 Meta 分析。**结果** 共有 11 篇文献纳入, 纳入研究对象 3 395 例。CYFRA21-1 并发的敏感度和特异性为 71% 和 75%, 拟合 CYFRA21-1 的 SROC 曲线下面积 AUC 为 0.908 2。**结论** 尿液 CYFRA21-1 在诊断膀胱癌时有较好的准确性, 可以作为膀胱癌诊断的辅助检查。

【关键词】 细胞角蛋白 19-片段; 膀胱癌; 诊断; 荟萃分析

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.15.006 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)15-2053-04

Meta analysis of urine CYFRA21-1 in diagnosis of bladder carcinoma* XIA Yong¹, LONG Jia-jie², GUO Xu-guang¹ (1. Department of Clinical Laboratory Medicine, the Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong 510150, China; 2. Department of Clinical Laboratory Medicine, Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong 510150, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the accuracy of diagnostic test of urine CYFRA21-1 for bladder carcinoma. **Methods** All the published clinical studies that evaluated the diagnostic value of CYFRA21-1 in bladder carcinoma from 1990 to 2013 were analyzed. The quality of the studies which were included evaluated according to the requirements of Meta-analysis. All the eligible studies will be analyzed by the Meta-analysis. **Results** Eleven studies were collected and the sample size was 3395 cases. The pooled sensitivity [95% confidence interval (CI)] was 71% (68% to 73%) and the pooled specificity [95% confidence interval (CI)] of CYFRA21-1 was 75% (73% to 77%). And the area under SROC (AUC) of CYFRA21-1 was 0.908 2. **Conclusion** CYFRA21-1 is suitable for the diagnosis of bladder carcinoma.

【Key words】 CYFRA21-1; bladder carcinoma; diagnosis; Meta-analysis

膀胱癌是泌尿系统最常见的恶性肿瘤^[1]。膀胱镜检查是临床诊断膀胱癌的金标准。然而, 膀胱镜检查时侵入性检查, 并发症多、花费高。此外, 扁平型肿瘤或由于操作不当都可能造成漏诊。细胞学一直是被公认的诊断方式以替代膀胱镜检查, 但其亦存在主观性较强、对于恶性程度低的肿瘤敏感度较低等缺点^[2]。近年来, 许多用于诊断膀胱癌的肿瘤标志物不断涌现, 细胞角蛋白 19-片段(CYFRA21-1)也成为其中一员。

CYFRA21-1 是一种低分子质量 (400×10^3) 的酸性角蛋白, 免疫组化证实其位于单个层复层上皮和上皮细胞内的细胞角蛋白 19 的可溶性片段, 当细胞死亡时, 它以溶解片段的形式被释放到细胞质中。CYFRA21-1 最初主要用于检测非小细胞肺癌, 后来的研究发现它在膀胱癌的诊断显示出更好的敏感性和特异性。

当肿瘤细胞坏死, 细胞溶解释放 CYFRA21-1, 尿液中的 CYFRA21-1 水平增高, 并且其浓度在一定程度上能预测疾病的发生、发展、预后以及治疗效果。

当细胞发生癌变时, 由于肿瘤细胞的坏死溶解而使 CYFRA21-1 释放使尿中含量增高, 且能反映病情的预后和治疗疗效^[3]。

因为 CYFRA21-1 为非特异性肿瘤标志物, 其对膀胱癌的

诊断价值需要进一步的研究。因此, 本文为了正确、科学的评价 CYFRA21-1 对膀胱癌诊断的价值, 检索文献提取资料后进行 Meta 分析。

1 资料与方法

1.1 文献检索的策略 以“CYFRA21-1”、“膀胱癌”主题词联合检索 1990~2013 年 PubMed、EMBASE、The Cochrane Library 数据库, 查看相关文献的参考文献以查找可能符合纳入标准的文献。

1.2 文献筛选和资料提取 检索文献后, 按纳入标准和排除标准初步筛选文献, 筛选到的文献进一步查阅全文, 最终纳入的研究进行 Meta 分析, 提取各研究的发表作者、年份、地区、研究人数、疾病的确诊情况、检测方法、检测结果、cut-off 值、假阴性例数(FN)、真阴性例数(TN)、假阳性例数(FP)、真阳性例数(TP), 并提取各研究的四格表信息。

1.3 纳入与排除标准 (1) 研究类型: 纳入的文献必须是关于膀胱癌准确性的诊断性试验, 可提取四格表信息; (2) 研究对象: 膀胱癌患者、健康对照组、非膀胱癌泌尿系统疾病患者, 膀胱癌患者必须经金标准方法证实; (3) 诊断实验方法: 应用酶联免疫吸附法(ELISA)检测尿液中 CYFRA21-1 含量; (4) 测量指标: 特异度、敏感度、阴性似然比(NLR)、阳性似然比(PLR),

* 基金项目: 广东省科技厅资助项目(93); 广州市卫生局资助项目(20121A011160)。

作者简介: 夏勇, 男, 硕士, 主任技师, 主要从事临床检验诊断学、教学及临床实验室管理。

受试者工作特性曲线(ROC)下面积;(5)排除标准:会议摘要、编者来信、综述等文献。

1.4 质量评价 根据 Cochrane 协作网推荐的诊断试验质量评价标准(QUADAS)对纳入的研究进行质量评价,由两名评价者独立评价,若评价不一致者,经讨论或者第三名评价者决定。QUADAS 14 条标准具体描述见参考文献^[5],每一条均以“是”、“否”、“不清楚”进行评价,评价为“是”的得 1 分、“否”的 0 分、“不清楚”的得 0.5 分从而计算出每篇文献的质量评分。

1.5 统计学方法 运用 Meta-Disc 1.4 软件进行 Meta 分析,汇总结果。阈值效应引起的异质性本文是通过计算敏感度对数与(1-特异度)对数的 Spearman 相关系数来分析的,异质性来源用 Meta 回归的方法分析。如果纳入的研究不存在异质性,就采用固定效应模型对相关指标进行合并,反之则采用随机效应模型对其进行合并。计算合并的效应尺度:合并的敏感

度、合并的特异度、合并的似然比、合并的诊断比值比(DOR)及其 95% 可信区间(CI),并对综合受试者工作特征(SROC)进行分析,计算 SROC 曲线下面积(AUC)。

2 结 果

2.1 检索结果描述 检索到相关文献共 163 篇,其中 PubMed 数据库 52 篇,EMBASE 数据库 108 篇,The Cochrane Library 数据库 3 篇。三个数据库检索的文献中,重复的有 45 篇。通过进一步的筛查和确认,最终纳入文献 11 篇^[5-15]。

2.2 纳入研究的情况 本研究最终纳入 11 篇文献,可提取得到 16 个研究结果。16 个研究发表时间为 1996~2012 年,共 3 395 例患者。在纳入的 11 篇文献中,有 10 篇文献均以病理诊断作为金标准,1 篇未提及金标准。所有研究未提及结果观察是否采用盲法。16 个研究均未报告难以解释的结果。详细的文献 QUADAS 质量评价结果见表 1。

表 1 最终纳入的 11 篇文献具体 QUADAS 评分结果

研究者	年份	QUADAS														质量
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
Stieber	1996	Ya	N	UC	Y	UC	Y	UC	UC	N	UC	Y	Y	Y	Y	9
Pariente	1997	Y	UC	Y	Y	Y	Y	Y	UC	N	UC	Y	Y	Y	Y	11
Sanchez-Carbayo	1999	Y	UC	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	UC	Y	Y	Y	Y	10.5
Sanchez-Carbayo	1999	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	UC	UC	UC	Y	Y	Y	Y	12
Pariente	2000	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	UC	Y	Y	Y	Y	11
Sanchez-Carbayo	2001	Y	N	Y	Y	N	UC	Y	N	N	UC	Y	Y	Y	Y	8.5
Nisman	2002	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	UC	Y	Y	Y	Y	11
Fernadez-Gomez	2007	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	UC	N	UC	Y	Y	Y	Y	11.5
Gkialas	2008	Y	UC	Y	Y	UC	UC	Y	UC	N	UC	Y	Y	Y	Y	10
Satyam	2011	Y	Y	Y	Y	UC	UC	UC	UC	N	UC	Y	Y	Y	Y	10.5
Jeong	2012	Y	UC	Y	Y	Y	Y	Y	UC	N	UC	Y	Y	Y	Y	11

注:a. Y=是,N=否,UC=不清楚。

2.3 文献所提的资料数据 最终纳入 11 篇文献,共 16 个研究的提取的资料见表 2。

表 2 最终 16 个研究所提的资料数据

研究者	年份	国家	数量	肿瘤	方法	cut-off(ng/mL)	结果			
							TP	FP	FN	TN
Stieber	1996	Germany	332	154	ELISA	2.6	48	4	106	74
Pariente	1997	France	128	48	ELISA	4	46	21	2	59
Sanchez-Carbayo	1999	Spain	267	111	ELISA	5.4	93	8	18	148
Sanchez-Carbayo	1999	Spain	224	86	ELISA	5.7	70	4	16	134
Pariente	2000	France	182	66	ELISA	4	64	38	2	78
Sanchez-Carbayo	2001	Spain	187	121	ELISA	5.4	98	14	23	53
Nisman	2002	USA	182	82	ELISA	4.9	65	8	17	62
Nisman	2003	USA	107	37	ELISA	4.5	28	19	9	51
Fernadez-Gomez	2007	Spain	446	125	ELISA	4	54	100	71	221
Fernadez-Gomez	2007	Spain	446	125	ELISA	1.5	87	184	38	137
Gkialas	2008	Greece	160	80	ELISA	2.8	50	20	30	60
Satyam	2011	India	103	28	ELISA	2.6	26	3	2	72
Satyam	2011	India	92	17	ELISA	4.9	16	0	1	75
Satyam	2011	India	102	27	ELISA	10.53	26	0	1	75
Jeong	2012	Korea	245	53	ELISA	1.9	50	61	3	131
Jeong	2012	Korea	192	53	ELISA	4.3	37	4	16	41

2.4 统计分析结果 利用 Meta-Disc 软件,16 个研究并发的敏感度为 71% 及并发的特异度为 75%,并发的阳性似然比为 5.16 及并发的阴性似然比为 0.23,并发的诊断比值比为 29.14。

2.5 异质性分析 本研究中,敏感度和特异度的 χ^2 检验值分别为 268.51、410.83 及阳性似然比和阴性似然比的 Cochran Q 检验值为 286.80、330.54,提示本研究存在异质性。当存在阈值效应时,Spearman 相关系数呈正相关性且 ROC 平面散点图呈现“肩臂形”外观。在本研究中,Spearman 相关系数为 -0.121, $P=0.656$,且 ROC 平面散点图不是典型的“肩臂形”外观,提示本研究不存在阈值效应。

2.6 异质性分析 本文将异质性来源的参数确定为每个研究的对象区域、纳入研究的病例数量、纳入研究的肿瘤患者人数、截断值的不同以及研究的质量评分,利用 Meta-Disc 软件分别进行回归分析,按 P 值由大到小逐个剔除^[16],最终结果显示本系统中研究间的异质性来源与每个研究的肿瘤患者人数有关。

2.7 并发诊断比值比及拟合 SROC 因为研究的异质性,故采用随机效应模型对 Meta 分析相关指标进行分析。并发的诊断比值为 29.14。

3 讨 论

由于膀胱癌的早期症状以血尿为主,但引起血尿的病因有很多如泌尿系统感染、结石等,往往容易漏诊。尿细胞学检查可作为血尿的初步筛查,但其检出率较低,不易于鉴别出分化良好的肿瘤细胞亦可导致漏诊。虽然膀胱镜检查可作为检测膀胱癌的金标准,但费用高,且检查过程往往引起患者不适,不适合作为筛查使用。所以临床上急切需要寻找敏感度高、特异性好的膀胱癌肿瘤标志物。CYFRA21-1 对膀胱癌的诊断敏感度和特异度都较好,近年来备受关注。

在本研究中,本文着重讨论尿中水平对膀胱癌的诊断价值。在本研究结果中显示:CYFRA21-1 对膀胱癌诊断的汇总敏感度为 71%,说明其漏诊率为 29%,汇总的特异度为特异度为 75%,说明其误诊率为 25%。似然比是评价诊断试验真实性的重要综合指标。本文汇总的阳性似然比为 5.16 提示通过检验膀胱癌肿瘤患者尿中 CYFRA21-1 的结果为阳性的机会是无肿瘤患者的 5.16 倍。汇总的阴性似然比为 0.23,提示尿 CYFRA21-1 检测膀胱癌错误判断的机会是正确判断的 0.23 倍。本研究中并发的诊断比值比为 29.14,提示尿 CYFRA21-1 检测膀胱癌的判别效果比较好。

由于本研究存在高异质性,较之加权汇总的敏感度和特异度,以 SROC 和 AUC 来评价尿中 CYFRA21-1 诊断膀胱癌的准确性是更为合理的指标。SROC 不是简单地强调诊断试验的特异性和敏感性,它更注重对某一诊断试验方法的综合的全面的评价。AUC 是用来评判诊断试验的准确性,其取值范围在 0.5~1.0 之间,取值在 0.9 以上时,表示诊断准确性较高。本研究通过 Moses 线性模型绘制了 CYFRA21-1 的 SROC 曲线,并得出其 AUC 为 0.908 2,表明用 ELISA 方法检测尿液中的 CYFRA21-1 水平可以辅助诊断膀胱癌。

本文共纳入 Meta 分析的数据来自 11 篇文献,但均来自不同的年代,不同的民族,不同的研究对象,其检测人群选择、检测方法技术、cut-off 值等存在异质性的研究都可能会降低检验

效能。分析本文纳入研究敏感度和特异度差异较大的原因可能为:检测人群伴随症状不同、肿瘤的分期分级不同、如方法学不同、试剂的选择不同、检测人员的技术不同;对照组患者基本情况差异较大;每个研究采用的截断值不同等。本研究中 CYFRA21-1 的检验结果存在异质性,spearman 系数则提示异质性是由非阈值效应所引起的。本文认为,诊断试验临床效能的评价依赖于敏感度和特异度,而敏感度和特异度取决于所选的临界值。应用较高的截断值会增加假阴性的例数,降低了诊断试验的敏感度,但同时较高的截断值也会降低假阳性患者的例数,提高的诊断试验的特异度,反之亦然。而本研究的 Meta 回归分析显示,其异质性主要源于肿瘤组。每个研究间肿瘤组人数不同,患者的肿瘤分期所占比例也不一。肿瘤分期分级越高,肿瘤细胞就越多,而被破坏溶解的正常细胞也随之增多,导致溶解释放到尿液中的 CYFRA21-1 的含量也增大^[17]。当其实验组选用某一临界值作为标准时,若其肿瘤组内肿瘤分期分级高的患者人数较多时,会增加肿瘤组的阳性率,敏感度亦升高;若其肿瘤组内肿瘤分期分级低的患者人数较多时,会增加肿瘤组阴性率,亦敏感度降低。

在本研究中,尿 CYFRA21-1 水平诊断膀胱癌的敏感度和特异度都并不是太高,虽然存在一定的异质性,但拟合的 SROC 曲线下面积为 0.908 2,表明尿液 CYFRA21-1 诊断膀胱癌的效能还是比较高的。为了能更好地明确尿 CYFRA21-1 对膀胱癌的诊断价值,还需多方合作,采取统一的实验标准,以减少偏倚,得出更为准确的评价结果。

参考文献

- [1] 江长琴,梁朝朝.膀胱肿瘤诊断方法进展[J].现代泌尿生殖肿瘤杂志,2012,5(3):310-311.
- [2] 刘延峰,杨拴盈,尚文丽,等. CYFRA21-1 对早期非小细胞肺癌诊断价值的 Meta 分析[J]. 西安交通大学学报:医学版,2011,32(1):34-37.
- [3] 王兴亮,宋明山. CYFRA21-1 在膀胱癌患者中的表达研究[J]. 中国实用医药,2012,7(29):9-10.
- [4] Penny W, Anne WS, Johannes B. QUADAS 的制定:用于系统评价中评价诊断性研究质量的工具[J]. 中国循证医学杂志,2007,7(4):296-306.
- [5] Stieber P, Schmeller N, Schambeck CH, et al. Clinical Relevance of CYFRA21-1, TPA-IRMA and TPA-LIA-mat in Urinary Bladder Cancer [J]. Anticancer Res, 1996, 16 (20):3793-3798.
- [6] Pariente JL, Bordenave L, Michel Ph, et al. Initial evaluation of CYFRA21-1 diagnostic performances as a urinary maker in bladder transitional cell carcinoma[J]. The Journal of Urology, 1997, 158(2):338-341.
- [7] Sanchez-Carbayo M, Espasa A, Chinchilla V, et al. New electrochemiluminescent immunoassay for the determination of CYFRA 21-1: analytical evaluation and clinical diagnostic performance in urine samples of patients with bladder cancer [J]. Clinical Chemistry 45, 1999, 10 (20): 1944-1953.

- [8] Sanchez-Carbayo M, Herrero E, Megias J, et al. Comparative sensitivity of urinary cyfra 21-1, urinary bladder cancer antigen, tissue polypeptide antigen and NMP22 to detect bladder cancer[J]. The Journal of Urology, 1999, 162(5):1951-1956.
- [9] Pariente JL, Bordenave L, Jacob F, et al. Analytical and prospective evaluation of urinary cytokeratin 19 fragment in bladder cancer[J]. The Journal of Urology, 2000, 163(11):1116-1119.
- [10] Sanchez-Carbayo M, Urrutia M, Silva JM, et al. Comparative predictive values of urinary cytology, urinary bladder cancer antigen, CYFRA 21-1 and NMP22 for evaluating symptomatic patients at risk for bladder cancer[J]. The Journal Of Urology, 2001, 165(13):1462-1467.
- [11] Nisman B, Barack V, Shapiro A, et al. Evaluation of Urine CYFRA21-1 for the detection of primary and recurrent bladder carcinoma[J]. American Cancer Society, 2002, 94(20):2914-2922.
- [12] Fernandez-Gomez J, Rodriguez-Marthinez JJ, Barmadah SE, et al. Urinary CYFRA 21. 1 is not a useful marker for the detection of recurrences in the follow-up of superficial bladder cancer[J]. European Association of Urology, 2007, 51(12):1267-1274.
- [13] Gkialas I, Papadopoulos G, Iordanidou L, et al. Evaluation of urine tumor-associated trypsin inhibitor, CYFRA 21-1, and urinary bladder cancer antigen for detection of high-grade bladder carcinoma[J]. Urology, 2008, 72(11):1159-1163.
- [14] Satyam A, Singh P, Sharma M, et al. CYFRA 21-1: a potential molecular marker for noninvasive differential diagnosis of urothelial carcinoma of bladder[J]. Biomarkers, 2011, 16(3):413-421.
- [15] Jeong S, Park Y, Cho Y, et al. Diagnostic values of urine CYFRA21-1, NMP22, UBC, and FDP for the detection of bladder cancer[J]. Clinica Chimica Acta, 2012, 414(1):93-100.
- [16] 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.
- [17] 田添, 李军. 膀胱癌尿细胞学诊断研究进展[J]. 安徽医药, 2012, 16(11):1570-1571.

(收稿日期:2014-02-11 修回日期:2014-04-04)

(上接第 2052 页)

的 ANCA 为 PANCA 或非典型 ANCA, 是 I 型 AIH 另一种标志性抗体, 在 ANA、ASMA 等阴性时对 I 型 AIH 诊断价值很大, 与疾病活动度相关, 病情常较重, 但不具有特异性。

AMA 是直接针对线粒体内外层膜的抗体, 对 PBC 具有高度的特异性和敏感性, 根据抗原在线粒体膜上的位置和理化特性, 将 AMA 的靶抗原共分为 9 种亚型(M1~M9), PBC 密切相关的是 M2、M4、M8、M9, 其中 M2 型对 PBC 诊断的特异性最高。本组 37 例 PBC 患者中, 有 32 例 AMA-M2 阳性, AIH、PSC 及病毒性患者阴性, 表明 AMA-M2 对 PBC 的诊断具有高度的特异性和敏感性, 与文献报道的一致^[9-10]。本组诊断 PSC 仅 4 例, 1 例 ANA 阳性, 2 例 ANCA 阳性, 其他抗体均为阴性, 因病例数太少, 无法作进一步分析。临床上常见的 OS 为 AIH/PBC、AIH/PSC、PBC/PSC 3 种类型, 其中以 AIH/PBC 多见。本组报道的 9 例 OS 患者中 9 例 ANA 阳性, 4 例 ASMA 阳性率, 7 例 AMA-M2 阳性率, 其余抗体均阴性, 表明以 AIH/PBC 重叠综合征为主, 但因本组病例太少, 无法作进一步分析。

总之, 不同类型的 ALD, 其自身抗体的阳性率不同。ANA 敏感性高, 但无特异性, AMA-M2 对 PBC 的诊断具有高度的特异性和敏感性, 部分 ALD 自身抗体阴性。因此对 ALD 的诊断必须结合临床表现和实验室指标检测才能作出正确诊断。不断改进和提高自身抗体检测技术, 将为 ALD 的临床诊疗提供有力的支持。

参考文献

- [1] 仲人前, 杨再兴, 梁艳, 等. 自身免疫性肝病的实验诊断进

展[J]. 中华肝脏病杂志, 2012, 20(5):324-326.

- [2] 刘金涛. 自身抗体在临床自身免疫性肝病中的作用和诊断意义[J]. 中国免疫学杂志, 2013, 29(6):669-672.
- [3] Sulz MC, Gerlach TJ. Autoimmune hepatitis[J]. Ther Umsch, 2011, 68(4):189-194.
- [4] Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis[J]. Hepatology, 2010, 51(6):2193-2213.
- [5] Chapman R, Fevery J, Kalloo A, et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis[J]. Hepatology, 2010, 51(2):660-678.
- [6] Silveira MG, Brunt EM, Heathcote J, et al. American association for the study of liver diseases endpoints conference: design and endpoints for clinical trials in primary biliary cirrhosis[J]. Hepatology, 2010, 52(1):349-359.
- [7] Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, et al. Overlap syndromes: The International Autoimmune Hepatitis Group(IAIHG) position statement on a controversial issue[J]. J Hepatol, 2011, 54(2):374-385.
- [8] 唐映梅, 杨晋辉. 自身免疫性肝病的诊断与治疗[J]. 现代消化及介入诊疗, 2012, 17(6):337-342.
- [9] 高敏照, 刘玉兰. 187 例自身免疫性肝病的临床特点分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2011, 27(10):1066-1068.
- [10] 杨密密, 马欢, 周璐, 等. 自身免疫性肝病 166 例临床及病理特征分析[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(5):412-414.

(收稿日期:2014-03-24 修回日期:2014-05-10)