

· 临床检验研究论著 ·

抗 GP210 抗体检测对中国人群原发性胆汁性肝硬化 诊断价值的 meta 分析*

黄凤楼^{1,2}, 刁孟元², 秦保东¹, 仲人前^{1△}

(1. 中国人民解放军第二军医大学长征医院实验诊断科, 上海 200041;

2. 中国人民解放军杭州疗养院海勤疗区, 浙江杭州 310002)

摘要:目的 系统评价抗 GP210 抗体检测诊断中国人群原发性胆汁性肝硬化(PBC)的诊断价值。方法 计算机检索 Medline、EMbase、中国生物医学文献数据库、中文科技期刊全文数据库(CNKI), 维普中文科技期刊数据库(VIP)。按文内所述纳入标准收集抗 GP210 抗体诊断中国人群 PBC 的研究, 采用 QUADAST 进行质量评价, 利用 Metadisc 软件进行异质性分析及 Meta 分析, 绘制 SROC 曲线。结果 共纳入 16 个研究($n=2\ 339$), 16 个研究的合并 DOR 为 19.52[95%CI(13.19, 28.87)], 各研究间存在低度异质性($P=0.316\ 5$, $I^2=12.0\%$), 合并灵敏度 0.34[95%CI(0.31, 0.37)], 合并特异度 0.98[95%CI(0.97, 0.99)], SROC 曲线下面积 0.884 9($SE=0.014\ 7$)。结论 抗 GP210 抗体对于中国人群 PBC 诊断效能良好, 特异度高, 可作为诊断 PBC 尤其是 AMA/AMA-M2 阴性 PBC 的有效补充指标。

关键词:抗 GP210 抗体; 原发性胆汁性肝硬化; meta 分析

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.12.007

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)12-1508-03

Meta-analysis of diagnostic value of anti-GP210 antibody detection in Chinese population for primary biliary cirrhosis*

Huang Fenglou^{1,2}, Diao Mengyuan², Qin Baodong¹, Zhong Renqian^{1△}

(1. Department of Laboratory Diagnostics, Changzheng Hospital of Second Military Medical

University, Shanghai 200041, China; 2. Naval Convalescent Hospital of Hangzhou

Sanatorium in Nanjing Military District, Hangzhou, Zhejiang 310002, China)

Abstract: Objective System evaluation of anti-GP210 antibody detection in diagnosis of primary biliary cirrhosis in Chinese population. **Methods** Inclusion criteria as described in the text, studies of anti-GP210 antibodies in diagnosis of PBC in the Chinese population were retrieved from Medline, EMbase, Chinese Biomedical Journal Literature Database, CNKI, VIP. QUADAST was used for quality evaluation and metadisc software was used for the heterogeneity and meta analysis. **Results** There were 16 studies included($n=2\ 339$) totally between which were low heterogeneity($P=0.316\ 5$, $I^2=12.0\%$) and the pooled diagnostic odds ratio (DOR) 19.52[95%CI(13.19, 28.87)]. Sensitivity and specificity was 0.34[95%CI(0.31, 0.37)] and 0.98[95%CI(0.97, 0.99)], respectively. The area under the ROC curve was 0.884 9 and SE was 0.014 7. **Conclusion** Anti-GP210 antibody is feasible in diagnosis of PBC in the Chinese population and the specificity is high, indicating GP210 antibody can be used as an effective supplementary indicator for PBC and especially AMA/AMA-M2 negative PBC.

Key words: anti-GP210 antibody; primary biliary cirrhosis; meta-analysis

原发性胆汁性肝硬化(PBC)是一种由免疫介导的慢性进展性疾病,以血清自身抗体阳性和肝内汇管区细胞浸润为特征,主要表现为肝内小胆管进行性破坏与门静脉炎性改变。高滴度的抗线粒体抗体(AMA)为 PBC 血清学诊断标志,其 M2 亚型诊断 PBC 灵敏度、特异度均达 95% 以上。虽然 AMA/AMA-M2 特异度较高,但并非所有 PBC 患者均表现为 AMA/AMA-M2 阳性。抗 GP210 抗体作为抗核抗体(ANA)的一个亚型,是 PBC 高度特异性的抗体,据国外报道有近半的 AMA 阴性 PBC 患者血清中都能检测到抗 GP210 抗体^[1],因而抗 GP210 抗体是 PBC 诊断非常有用的补充指标。中国 PBC 的发病率和死亡率明显高于世界其他地区^[2], PBC 已成为国内肝脏疾病的重要组成部分。为此,笔者收集以中国人群为研究对象的抗 GP210 抗体检测 PBC 的研究进行 meta 分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 纳入标准 (1)研究设计以中国人群为研究对象。(2) PBC 组为确诊患者。(3)文献的结果有四格表数据或经计算可获得四格表数据,且可获取全文。

1.1.2 排除标准 (1)检测标本不是血液。(2)PBC 病例中含有重叠综合征者。(3)综述及案例报道,同一作者一文多投或发表相似结果,只采用 1 份。

1.2 文献检索 计算机检索 Medline、EMbase、中国生物医学文献数据库、中文科技期刊全文数据库(CNKI),维普中文科技期刊数据库(VIP)。数据库检索截止时间为 2012 年 5 月;中文检索词为抗 GP210 抗体、原发性胆汁性肝硬化;英文检索词为 anti-GP210 antibody 和 primary biliary cirrhosis;采取自由词结合主题词的方式检索。同时追踪纳入文献的参考文献及

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81072479)。 作者简介:黄凤楼,女,主管技师,主要从事原发性胆汁性肝硬化的 micro RNA 调控机制研究。 △ 通讯作者, E-mail:rqzhong@yahoo.com。

相关综述,纳入符合标准的文献,尽量降低漏检率。

1.3 资料提取 用 NoteExpress2.0 文献管理软件及纸质表格管理和提取研究资料,根据纳入和排除标准制定数据剔除表格,包括:基本情况,第一作者、发表时间、发表文献的国家;患者基本情况,年龄、性别等;临床诊断;检测方法;试剂品牌;临界值;检测结果。最终计算出四格表数据。

1.4 文献质量评价 采用 Review Manager5.1 软件评价文献质量以及发生偏倚的可能性。由 2 人独立进行文献评价,若遇分歧,讨论解决。

1.5 统计学处理 利用 Metadisc1.4 软件计算 DOR、灵敏度、特异度,并进行合并受试者工作特征曲线(SROC)拟合分析,获得 SROC 曲线下面积。采用卡方检验对 DOR 结果进行异质性分析,若异质性可以接受($P > 0.10$ 和 $I^2 < 50\%$);采用固定效应模型,若异质性太大($P < 0.10$ 和 $I^2 > 50\%$),首先分析异质性来源,如无合适的原因解释,则采用随机效应模型,若因为研究方法学不同导致的异质性,则进行灵敏度分析。

2 结果

2.1 文献筛选及纳入研究的基本情况 共检索出相关文章

187 篇,文献筛选过程见图 1,获得符合纳入标准的文献 20 篇^[3-22]。其中 4 篇文献为重复发表^[9-10,18,22],最后纳入 16 篇文献^[3-8,11-17,19-21];发表时间为 2005~2012 年,各纳入研究的基本情况见表 1。

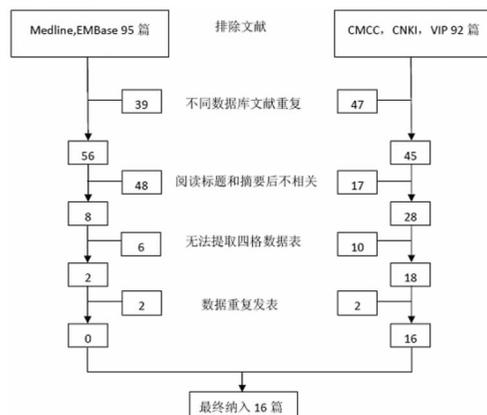


图 1 纳入文献的筛选流程

表 1 纳入研究的特征

研究	年份	诊断标准	测定方法	试剂品牌	n	疾病谱
楚金东	2012	EASL2009	—	—	181	最终诊断:PBC 31.49%,AIH 68.6%
金淑华	2012	—	印记法	欧蒙	399	最终诊断:PBC 37.59%,AIH 12.28%,HBV 50.13%
曾东良	2011	AASLD2000	印记法	深圳亚辉龙	32	最终诊断:PBC 6.91%,AIH 4.47%,PSC 1.63%,HBV 53.25%,HCV 33.5%
张健	2011	AASLD2000	印记法	欧蒙	59	最终诊断:PBC 54.24%,AIH 45.76%
刘妍	2011	AASLD2000	印记法	欧蒙	260	最终诊断:PBC 38.46%,AIH 23.08%,HBV 19.23%,HCV 19.23%
肖红霞	2011	AASLD2000	ELISA	IMTEC	27	最终诊断:PBC 33.3%,AIH 59.26%,PSC 7.41%
卢建溪	2010	AASLD2000	印记法	欧蒙	207	最终诊断:PBC 48.28%,ss 12.93%,SSc 12.93%,RA 12.93%,SLE 12.93%
胡朝军	2010	AASLD2000	ELISA	欧蒙	247	最终诊断:PBC 70.04%,AIH 14.98%,LDC 14.98%
马琼麟	2010	病理	印记法	—	91	最终诊断:PBC 10.99%,AIH 19.78%,PSC 3.29,HBV 65.94%
张洋	2009	AASLD2000	印记法	欧蒙	196	最终诊断:PBC 49.00%,ss 12.25%,SSc 12.25%,RA 12.25%,SLE 12.25%
殷明刚	2008	AASLD2000	印记法	IMTEC	20	最终诊断:PBC 80.00%,AIH 20.00%
高丽霞	2008	AASLD2000	印记法	IMTEC	107	最终诊断:PBC 52.34%,pSS 14.95%,SLE 8.41%,RA 6.54%,SSC 2.80%,PM 1.87%,HBV 10.29%,AIH 2.80%
徐东	2008	AASLD2000	ELISA	IMTEC	111	最终诊断:PBC 54.95%,ss 25.23%,HBV 19.82%
孙庆国	2007	病理	ELISA	—	100	最终诊断:PBC 30.00%,肝炎后硬化 45.00%,肝癌 15.00%,RA 8.00%,SLE 2.00%
周晔	2007	AASLD2000	ELISA	—	118	最终诊断:PBC 23.74%,HBV 25.42%,RA 25.42%,SLE 25.42%
谭爱国	2006	AASLD2000	ELISA	INOVA	184	最终诊断:PBC 29.35%,HBV 32.61%,SLE 10.87%,ss 10.87%,RA 16.30%

—:无数据。

2.2 纳入研究的质量评价 纳入的 16 篇文献的质量评价结果见图 2。观察对象:16 个研究对照组中均含有自身免疫性疾病,有 8 个研究^[4,5,7,13,16,17,20-21] 对照组含有病毒性肝炎。诊断标准:12 个研究^[5-8,11,12,14-17,20,21] 采用 2000 年美国肝病学会(AASLD)推荐的 PBC 诊断指南^[23];2 个研究^[13,19] 采用组织病理学诊断;1 个研究^[3] 采用 2009 年 EASL 的《胆汁淤积性肝病的诊治指南》^[24];1 个研究^[4] 不清楚采用何种 PBC 诊断标准。5 个研究^[11,14,19-21] 未说明其对照组疾病是否经过相应金标准验证,1 个研究^[4] 疾病对照未进行相应金标准验证,故存在部

分参照偏倚的可能。16 个研究均未说明抗 GP210 检测结果是否在未知金标准结果的情况下进行,可能存在试验解读偏倚。所有纳入研究均未提及是否存在难以解读的试验结果,也无法清楚地判断是否有退出病例。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 研究异质性分析及合并效应量 16 个研究的合并 DOR 为 19.52[95%CI(13.19,28.87)],各研究间存在低度异质性($P = 0.3165, I^2 = 12.0\%$),见图 3;合并灵敏度为 0.34 [95%CI(0.31,0.37)],各研究间存在中度异质性($P =$

0.114 8, $I^2 = 31.0\%$); 合并特异度为 0.98 [95% CI (0.97, 0.99)], 各研究间具有较高同质性 ($P = 0.006 9, I^2 = 52.8\%$); 合并阳性似然比为 13.05 [95% CI (9.06, 18.82)], 各研究间存在较小异质性 ($P = 0.254 5, I^2 = 17.4\%$); 合并阴性似然比为 0.68 [95% CI (0.65, 0.71)], 各研究间存在较小异质性 ($P = 0.238 6, I^2 = 18.8\%$); 16 个研究的 AUC 为 0.884 9, $SE = 0.014 7$, 见图 4。

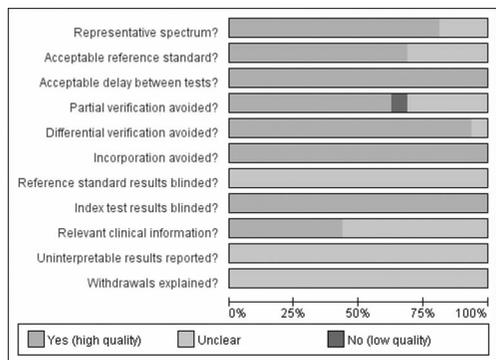


图 2 17 篇文献的 QUADAS 质量评价结果

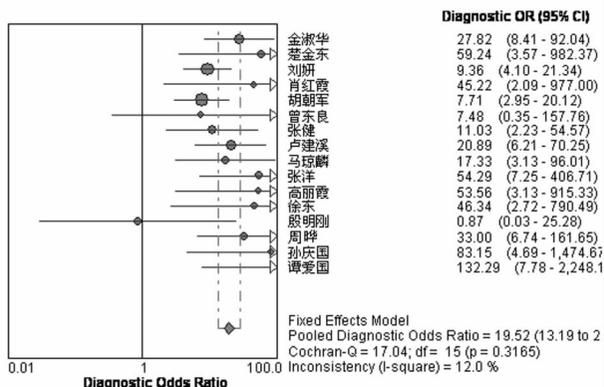


图 3 纳入文献的异质性分析

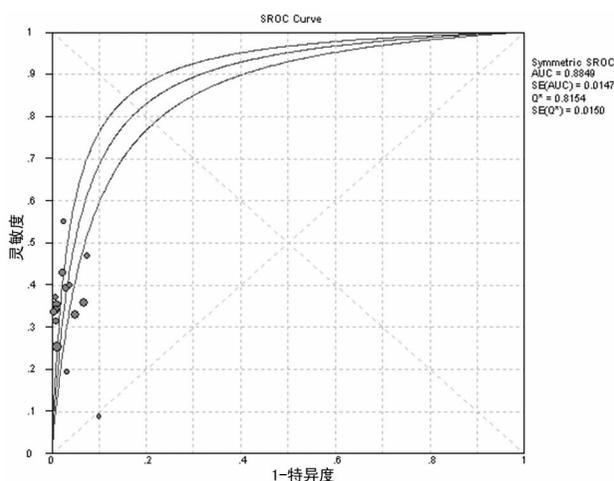


图 4 SROC 曲线下面积

3 讨论

3.1 异质性的来源 本研究异质性主要来源于 2 个方面:一方面来源于殷明刚等^[15]的研究,其研究对象仅有 20 例,其中 PBC 患者 16 例,对照仅有 4 例,未能包含所有易混淆的疾病病例,也不符合流行病学特征,不能充分反映真实情况,剔除该研究后发现异质性 ($P = 0.446 2, I^2 = 0.3\%$) 下降;另一方面来源

于检测方法,所有纳入研究中有 9 个研究^[4-7,11,13-16]采用免疫印迹法检测抗 GP210 抗体,另有 6 个研究^[8,12,17,19-21]采用 ELISA 方法检测,还有 1 个研究^[3]未说明具体采用哪种方法进行检测,将研究按检测方法分亚组后,免疫印迹法各研究间无明显异质性 ($P = 0.394 5, I^2 = 4.9\%$),而 ELISA 方法各研究间存在中度异质性 ($P = 0.190 5, I^2 = 32.7\%$),其原因可能为采用 ELISA 方法的各研究间所使用的抗原试剂种类不一,其中有 2 个研究^[19-20]使用的抗原为研究者利用自身抗原基因克隆、表达后分离纯化所得的蛋白,并非标准化生产的试剂。

3.2 纳入研究的质量 各项研究均纳入易与 PBC 混淆的疾病,其中 15 个研究有明确的诊断金标准,故本文纳入的研究有一定的临床代表性。虽然作者检索了中、英文数据库,但最终纳入的全为中文文献,存在一定的发表偏倚。各研究均未明确判读诊断性试验结果前是否知晓金标准试验结果,也未见报道难以解释的结果以及是否有研究病例退出。另外,还可能疾病进展偏倚和部分参照偏倚。

3.3 抗 GP210 抗体的诊断价值 在 PBC 的诊断过程中,对于特异性抗体阴性的患者,常需肝穿刺活检以明确诊断,但肝穿刺仍有漏检率及导致不良反应的可能,相对而言,血清学试验操作简单,安全性好。因此,不断发掘灵敏度高特异度好的血清学指标仍是提高 PBC 诊断效率的有效途径。研究结果显示:抗 GP210 抗体检测对于中国人群 PBC 诊断灵敏度较低,仅为 0.34,但其特异度达 0.98,较 AMA-M2 特异度更高, SROC 曲线下面积为 0.884 9,诊断效能较高。在实际应用中,由于 AMA/AMA-M2 诊断灵敏度及特异度都较高,其诊断 PBC 的价值明显优于单独检测抗 GP210 抗体,故临床上对于疑似 PBC 患者自身抗体的筛查首先应该考虑检测 AMA/AMA-M2。但抗 GP210 抗体检测特异度相对更高,且 AMA/AMA-M2 阴性 PBC 患者可出现抗 GP210 抗体,因而抗 GP210 抗体仍是诊断 PBC 尤其是 AMA/AMA-M2 阴性 PBC 非常有用的补充指标。

3.4 结论 综上所述,抗 GP210 抗体对于中国人群 PBC 诊断效能良好,特异度高,可作为诊断 PBC 尤其是 AMA/AMA-M2 阴性 PBC 的有效补充指标。但由于纳入文献质量均较低,还需要进一步通过规范金标准、病例选择、检测方法、临界值、偏倚控制等来提高临床研究质量。

参考文献

- [1] Bandin O, Courvalin JC, Poupon R, et al. Specificity and sensitivity of GP210 autoantibodies detected using an enzyme-linked immunosorbent assay and a synthetic polypeptide in the diagnosis of primary biliary cirrhosis[J]. Hepatology, 1996, 23(5): 1020-1024.
- [2] Wong GL, Hui AY, Wong VW, et al. A retrospective study on clinical features and prognostic factors of biopsy-proven primary biliary cirrhosis in Chinese patients[J]. Am J Gastroenterol, 2005, 100(10): 2205-2211.
- [3] 楚金东, 朱疆依, 高正军, 等. 自身免疫性肝炎和原发性胆汁性肝硬化重叠综合征的临床特征及疗效观察[J]. 临床肝胆病杂志, 2012, 28(5): 343-348.
- [4] 金淑华. 自免肝抗原谱的血清学检测对于 PBC 与 AIH 诊断的临床意义[J]. 赤峰学院学报: 自然科学版, 2012(1): 52-53.
- [5] 曾东良, 莫宝妹, 姜焕好, 等. 自身抗体检测在慢性肝病诊断中的意义[J]. 海南医学, 2011, 22(20): 117-119. (下转第 1513 页)

女性机体清除病毒能力降低,多重感染者更容易发展成为持续性感染,从而导致病情的进展。对高危型 HPV 感染,预示着该患者预后可能较差,其病变有进一步恶变的可能。提示体检及妇科医生应加强对 HPV 多重感染女性及病人的随访跟踪和监控的力度。HPV 一重和多重感染的比例一般约为 3 : 1,重叠感染有多重化的趋势^[6-8]。本文报道的南京地区 HPV 一重和多重感染的比例约为 5.4 : 1,比一般的 3 : 1 要高得多,而深圳地区 HPV 一重和多重感染的比例约为 2.7 : 1,比较接近 3 : 1。

由于男性可成为 HPV 的携带者,并可将 HPV 传染给女性性伴,从这个意义上讲,宫颈癌也是一种性传播性疾病。随着人们对 HPV 致癌、致瘤机制日益深入的研究将有助于多价 HPV 疫苗的成功开发和应用,此类疫苗具有广阔的应用前景,并可逐渐减少宫颈癌及其他癌症对人类健康的威胁,而宫颈癌很可能会成为人类第一个可进行有效预防的恶性肿瘤,这将造福于广大女性^[1,11-15]。

参考文献

[1] 耿建祥,王旭波.人乳头瘤病毒检测及其临床应用[M].北京:人民卫生出版社,2009;381-427.
 [2] 刘万里,耿建祥,樊志敏,等.肛管及结肠恶性肿瘤中人乳头瘤病毒 16/18 型感染的基因分析[J].医学研究生学报,2011,24(10):1030-1034.
 [3] 张金浩,耿建祥,吴崑崑,等.结肠直肠肿瘤中 HPV 感染的基因分析[J].医学研究生学报,2011,24(2):391-393.
 [4] 耿建祥,樊志敏,丁义江,等.805 例肛管直肠常见病变中人乳头瘤病毒 16 型和 18 型感染率的分析[J].中华胃肠外科杂志,2011,14(12):958-960.
 [5] 张金浩,耿建祥,樊志敏,等.肛管及肛门区尖锐湿疣组织中乳头瘤病毒基因类型的研究[J].医学研究生学报,2011,24(11):

1129-1132.
 [6] 魏谨,耿建祥,朴正爱,等.已婚女性宫颈细胞中人乳头瘤病毒感染的基因分型研究[J].中华医院感染学杂志,2012,22(23):5202-5205.
 [7] 董云灿,耿建祥,张劲松,等.1 722 例已婚女性宫颈细胞中人乳头瘤病毒基因的分型[J].国际检验医学杂志,2012,33(7):817-820.
 [8] 严粉琴,耿建祥,肖蔚,等.已婚女性宫颈上皮细胞中人乳头瘤病毒基因分型 2 000 例分析[J].实用妇产科杂志,2012,28(5):390-393.
 [9] Dai M, Ban YP, Li N, et al. Human papillomavirus infection in Shanxi Province, People's Republic of China: a population-based study[J]. Br J Cancer, 2006, 95(1):96-101.
 [10] Lin H, Ma YY, Moh JS, et al. High prevalence of genital human papillomavirus type 52 and 58 Infection in women attending gynecologic practitioners in South Taiwan[J]. Gynecol Oncol, 2006, 101(1):40-45.
 [11] 任晓惠,耿建祥,李海,等.某市 2 109 例女性宫颈细胞中 HPV 基因型别的研究[J].国际检验医学杂志,2012,33(13):1424-1426.
 [12] 李海,耿建祥,张劲松,等.宫颈 HPV 感染基因型分布的比较研究[J].国际检验医学杂志,2012,33(19):2319-2320.
 [13] Giuliano AR, Tortolero-Luna G, Ferrer E, et al. Epidemiology of human papillomavirus infection in men, cancers other than cervical and benign conditions[J]. Vaccine, 2008, 26(1):17-28.
 [14] Zhao R, Zhang WY, Wu MH, et al. Human Papillomavirus infection in Beijing, People's Republic of China: a population-based study[J]. Br J Cancer, 2009, 101(9):1635-1640.
 [15] Jiang P, Liu J, Zeng X, et al. Association of TP53 codon 72 polymorphism with cervical cancer risk in Chinese women[J]. Cancer Genet Cytogenet, 2010, 197(2):174-178.

(收稿日期:2013-01-12)

(上接第 1510 页)

[6] 张健,纪龙,徐瑞亮,等.自身免疫性肝病自身抗体谱的检测及临床应用[J].中华临床医师杂志:电子版,2011,5(2):113-115.
 [7] 刘妍,闫惠平,张欣,等.原发性胆汁性肝硬化患者抗 GP210 抗体的检测及其临床意义[J].中国医学创新,2011,8(16):68.
 [8] 肖红霞.自身抗体联合检测在自身免疫性肝病诊断中的临床意义[J].山西职工医学院学报,2011,21(4):27-28.
 [9] 卢建溪,钱师宇.自身抗体分析在慢性胆汁淤积性肝病鉴别诊断中的价值[J].中国热带医学,2011,11(11):1303-1304.
 [10] Hu C, Deng C, Song G, et al. Prevalence of autoimmune liver disease related autoantibodies in Chinese patients with primary biliary cirrhosis[J]. Dig Dis Sci, 2011, 56(11):3357-3363.
 [11] 卢建溪,钱师宇,王强,等.自身抗体谱在原发性胆汁性肝硬化诊断中的作用[J].中国热带医学,2010,10(11):1310-1312.
 [12] 胡朝军,杨国香,李晔,等.原发性胆汁性肝硬化患者血清自身免疫性肝病相关自身抗体谱的检测及临床意义[J].中华检验医学杂志,2010,33(2):115-120.
 [13] 马琼麟,曾维,黄静,等.自身抗体检测在自身免疫性肝炎诊断的临床评价[J].中国现代医生,2010,48(2):87-88.
 [14] 张洋,李永哲,冯雪,等.原发性胆汁性肝硬化自身抗体谱的检测及临床应用[J].中华检验医学杂志,2009,32(7):760-763.
 [15] 殷明刚,李咏冰,张肃川,等.20 例自身免疫性肝病患者实验室检测结果分析[J].四川省卫生管理干部学院学报,2008,27(1):18-19.
 [16] 高丽霞,张奉春,刘斌.人工合成 GP210 多肽抗原在原发性胆汁

性肝硬化中的应用[J].中华风湿病学杂志,2008,12(10):677-679.
 [17] 徐东,张奉春,刘炜.原发性胆汁性肝硬化与抗 GP210 抗 sp100 抗体相关性的研究[J].中华风湿病学杂志,2008,12(8):540-542.
 [18] Gao L, Tian X, Liu B, et al. The value of antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis[J]. Clin Exp Med, 2008, 8(1):9-15.
 [19] 孙庆国,李永哲,刘镭,等.核包膜蛋白 GP210 自身抗原基因的克隆、表达、纯化及其临床应用[J].中国实验诊断学,2007,11(10):1343-1346.
 [20] 周晔,蒋天舒,陈燕,等.自身抗原 GP210 融合蛋白的重组表达及其临床应用研究[J].中国实验诊断学,2007,11(6):739-742.
 [21] 谭爱国,高明,刘爱华.原发性胆汁性肝硬化患者血清中抗 GP210 抗体检测的临床意义[J].中国医师杂志,2006,8(12):1692-1693.
 [22] 李永哲,刘镭,孙庆国,等.核包膜蛋白 GP210、p62 和 LBR 自身抗原基因克隆表达及其抗体诊断原发性胆汁性肝硬化的价值初探[J].中华检验医学杂志,2005,28(11):1120-1125.
 [23] Heathcote EJ. Management of primary biliary cirrhosis. The American Association for the Study of Liver Diseases practice guidelines[J]. Hepatology, 2000, 31(4):1005-1013.
 [24] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines; management of cholestatic liver diseases[J]. J Hepatol, 2009, 51(2):237-267.

(收稿日期:2012-11-08)