

· 临床研究 ·

血清 CA199 诊断胰腺癌的文献质量评价*

伍惠玲¹, 陈智平², 邓 燕³, 林丽文³, 李海炜³, 秦 雪^{3△}, 李 山^{4▲}

(广西医科大学: 1. 研究生学院; 2. 公共卫生学院; 3. 第一附属医院临床医学实验部; 4. 医学检验系, 南宁 530021)

摘要:目的 对血清糖类抗原 199(CA199)诊断胰腺癌的国内文献进行质量评价, 了解目前国内 CA199 诊断胰腺癌研究的质量状况。方法 检索 1999~2010 年《中国生物医学文献数据库》(CBMdisc)、《中国期刊全文数据库》(CNKI)和《维普中文科技期刊数据库》, 全面收集 CA199 诊断胰腺癌的文献, 应用 QUADAS 评价标准评价纳入文献的质量。结果 最终纳入 17 篇中文文献, 纳入文献疾病谱组成人群描述较好, 部分参照偏倚、混合偏倚、金标准解读偏倚发生的可能性较小, 大多数待评价试验研究对象的选择标准描述不明确, 疾病进展偏倚、多重参照偏倚、试验解读偏倚、临床解读偏倚发生的可能性较大。结论 目前, 国内检测血清 CA199 诊断胰腺癌的文献质量不高, 建议未来研究应严格按照诊断性试验报告标准执行, 以提高研究质量。

关键词: 胰腺肿瘤; 诊断性试验; 质量评价; 糖类抗原 199

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.01.011

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)01-0031-02

Quality assessment of diagnostic studies on using CA199 to diagnose pancreatic carcinoma*

Wu Huiling¹, Chen Zhiping², Deng Yan³, Lin Liwen³, Li Haiwei³, Qin Xue^{3△}, Li Shan^{4▲}

(1. Graduate School of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China, 530021; 2. School of Public Health of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China, 530021; 3. Department of Clinical Laboratory, First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China, 530021; 4. The Faculty of Laboratory Medicine, Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China, 530021)

Abstract: Objective To evaluate the quality of diagnostic studies on detecting CA199 to diagnose pancreatic carcinoma. **Methods** We searched CBMdisc, CNKI, and cqvip database to collect studies on using CA199 to diagnose pancreatic carcinoma. QUADAS items were used to evaluate the quality of included studies. **Results** A total of 17 Chinese studies were included. All studies had good descriptions of the spectrum of patients and little potential for partial verification bias, incorporation bias, and reference standard review bias. However, most studies weren't clearly described selection criteria and were prone to disease progression bias, differential verification, test review bias, and clinical review bias. **Conclusion** The potential bias of the included studies mainly resulted from the absence of blinding when interpreting the test results. The reporting quality of the included studies was poor.

Key words: pancreatic neoplasms; diagnostic test; quality assessment; carbohydrate antigen 199

胰腺癌(carcinoma of pancreas)主要指胰外分泌腺的恶性肿瘤,其发病率近年来明显上升,且恶性程度高、发展快、预后差。胰腺癌的发病率和死亡率几乎相当,高死亡率的主要原因是诊断时病期较晚,超过 80% 的患者在诊断时已经出现远处转移或无法手术切除^[1],因而寻找一个能早期诊断和监测胰腺癌的敏感指标具有重要意义。糖类抗原 199(CA199)作为一种肿瘤标记物已被广泛应用于胰腺癌的检测中。然而关于 CA199 诊断胰腺癌的文献多关注临床诊断价值研究,试验方法学评价的报道相对较少,本研究旨在对 1999~2010 年测定血清 CA199 诊断胰腺癌的国内文献进行质量评价,以了解目前国内 CA199 诊断胰腺癌研究的质量状况。

1 资料与方法

1.1 纳入标准 (1)研究类型:无论采用何种方法单独检测 CA199 作为胰腺癌的肿瘤标志物的诊断性试验;(2)观察指标:敏感度、特异度、阳性和阴性似然比、阳性和阴性预测值。

1.2 文献检索 数据库:《中国生物医学文献数据库》(CBM-disc)、《中国期刊全文数据库》(CNKI)和《维普中文科技期刊数

据库》;检索年限:1999~2010 年;检索入口:题名或关键词;期刊范围为全部期刊;检索词:CA199、CA-199、CA19-9、糖类抗原 199、胰腺癌、胰腺肿瘤。

1.3 文献筛选与资料提取 2 位评价者按照纳入标准独立进行文献筛选,如遇分歧则与第 3 位评价者讨论或协商解决。资料的提取包括研究类型、研究对象、评价的试验、金标准、病史资料等。

1.4 文献质量评价 2 位评价者独立进行文献质量评价,如遇分歧则与第 3 位评价者讨论或协商解决。根据 Whiting 等^[2]制订的 QUADAS(quality assessment of diagnostic, accuracy studies) 14 条质量评价标准及其对每条标准按“是”、“否”、“不清楚”分级,对纳入的每篇文章逐篇进行评价,再计算出纳入文章各条标准的符合率。

2 结果

本研究发现 1999~2010 年,3 个数据库中按照纳入标准单独检测 CA199 作为胰腺癌诊断性试验的文章有 17 篇。这表明单独将 CA199 检测作为胰腺癌诊断性试验的并不多,而

表 1 17 篇 CA199 诊断性研究的文献质量评价[n(%)]

条目	是	否	不清楚
1. 病例谱是否包含了各种疾病及易混淆的疾病病例? (疾病谱组成)	13(0.764 7)	4(0.235 3)	0(0.000 0)
2. 研究对象的选择标准是否明确? (选择标准)	3(0.176 4)	11(0.647 2)	3(0.176 5)
3. 金标准是否能准确区分有病、无病状态? (金标准)	15(0.882 4)	0(0.000 0)	2(0.117 6)
4. 金标准和待评价试验检测的间隔时间是否足够短,以避免出现疾病病情的变化? (疾病进展偏倚)	1(0.058 9)	0(0.000 0)	16(0.941 1)
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? (部分参照偏倚)	12(0.705 9)	3(0.176 5)	2(0.117 6)
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? (多重参照偏倚)	6(0.352 9)	10(0.588 2)	1(0.058 9)
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)? (混合偏倚)	17(1.000 0)	0(0.000 0)	0(0.000 0)
8. 待评价试验的操作是否描述得足够清楚且可进行重复? (待评价试验的实施)	2(0.117 6)	15(0.882 4)	0(0.000 0)
9. 金标准试验的操作是否描述得足够清楚且可以进行重复? (金标准的实施)	1(0.058 9)	16(0.941 1)	0(0.000 0)
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? (试验解读偏倚)	2(0.117 6)	11(0.647 1)	4(0.235 3)
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? (金标准解读偏倚)	14(0.823 5)	0(0.000 0)	3(0.176 5)
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? (临床解读偏倚)	1(0.058 9)	0(0.000 0)	16(0.941 1)
13. 是否报告了难以解释/中间试验结果? (难以解释的试验结果)	1(0.058 9)	0(0.000 0)	16(0.941 1)
14. 对退出研究的病例是否进行解释? (退出病例)	0(0.000 0)	0(0.000 0)	17(1.000 0)

多采用联合试验的方法。对这 17 篇文献按 QUADAS 14 条评价标准进行评价,可得到每条质量评价标准的“是”、“否”、“不清楚”的符合率(表 1)。

3 讨 论

绝大多数诊断试验是利用有限的样本推论总体特征,因此,样本的代表性的好坏直接影响推论的正确性。要使样本的代表性好,首先要保证其“质”,即样本必须经过“金标准”确诊,并且抽样随机性好;其次要保证其“量”,即足够的样本量,以减少抽样误差^[3]。金标准是当前医学界公认的最为准确和可靠的诊断疾病的方法^[4],胰腺癌诊断的金标准是经病理确诊。大多数文献(15 篇,88.24%)采用的金标准能够准确区分有病、无病。然而,却有 16 篇(94.11%)文献未明确说明金标准和待评价试验检测的间隔时间是否足够短,因而发生疾病进展偏倚的可能性很高。与金标准进行同步的盲法比较是保证诊断性研究结果真实可靠的关键。诊断试验与金标准比较应该在盲法同步的情况下进行,即试验操作者、结果判断者、报告单填写者均不知道患者分组情况和接受的处理措施,否则容易受主观因素影响,使结果发生偏移,影响结论的可靠性^[5]。17 篇文献中有 12 篇(70.59%)能够明确所有的样本或随机选择的样本均接受了金标准试验,但是由于胰腺癌的诊断是一个综合诊断标准,有 10 篇(58.82%)未清楚描述是否所有的病例都接受了相同的金标准试验,所以,其发生多重参照偏倚的可能性也较高。值得一提的是,几乎所有的文献都未清楚描述待评价试验和金标准试验的操作,可能会影响诊断性试验的推广应用。由于大多数文献采用的研究对象是确诊的胰腺癌患者的血清来检测 CA199,因此,有 11 篇(64.71%)文献的待评试验结果判读可能会受到金标准试验结果的影响,从而影响诊断试验结果的可靠性。

另外,病例组的选择应有临床实践意义,有较宽广的疾病谱。17 篇文献中,疾病谱组成评价为“是”的文献有 13 篇,占 76.47%,说明大多数文献描述了疾病谱的组成,但是部分研究没有严格区分胰腺癌的类型和分期,甚至有 4 篇文献仅以健康体检者作为对照组。另外,仅有 3 篇文献描述了研究对象的选择标准,大多数(14 篇,82.35%)文献不能确定研究对象选择

的具体标准。研究对象的选择不同,势必会影响诊断试验的敏感度、特异度,因此,这些文献报道的敏感度和特异度有一定的差别。但是由于大多数的文献没有进行很好的对象选择,反而使他们所得的敏感度与特异度相差不大,譬如,周国祥^[6]报道中敏感度达 90.5%,葛鑫等^[7]报道中敏感度达 89.7%,朱宁和朱全^[8]报道中敏感度为 87.8%,邓登豪等^[9]报道中敏感度达 92.5%。相反,选择了比较有代表性的对象,有较宽的疾病谱的试验中所得到的敏感度反而不是很高,如下文安^[10]报道中敏感度仅为 80.85%,张丽中等^[11]报道中敏感度仅为 76.2%。说明国内在研究对象的选择上存在一定的差异。获得真实可靠的临床资料是合理解释诊断试验结果的前提,大多数文献(16 篇,94.11%)未清楚描述解释结果时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,说明发生临床解读偏倚的可能性较高。

另外,本研究待评试验为实验室指标,应全面报告仪器型号、试剂、检测方法、原理、参考值范围、阳性临界值的整个检测系统^[12],尤其是阳性临界值的报告,各文献 CA199 阳性率不同,可能与各家采用的阳性阈值不一致有关。大多数的文献都采用了试剂盒上所给的参考值^[13-14],并没有应用工作特征曲线(ROC 曲线)制定最佳参考值。说明“参考值”的认识有待提高。

综上所述,近 10 年来国内血清 CA199 诊断胰腺癌的文献质量不高,作者建议:(1)应制定明确的研究对象选择标准,纳入所有可能与检测疾病混淆的研究对象以及疾病的各种类型和不同时期的患者;(2)应详细描述金标准试验和待评价试验的操作方法、质量控制、测量指标等,以便于他人重复加以证实或将试验结果应用于实践;(3)诊断性试验和金标准试验应尽量做到同步“盲法”比较;(4)应报告试验中难以解释的结果,并分析退出研究病例的原因,保证研究的可靠性和严谨性;(5)未来研究应严格按照诊断性试验报告标准来报告,使诊断性试验的结果更准确,更有利于临床决策^[15]。

参考文献:

[1] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer (下转第 35 页)

素及阿米卡星耐药率小于 50%，对万古霉素、替考拉宁 100% 敏感。本组 17 株金黄色葡萄球菌中，耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)共 10 株，占 58.8%。低于 2005 年朱德妹^[12]报道的协和、瑞金等 7 家医院 MRSA 平均检出率。近年研究结果显示，耐药金黄色葡萄球菌临床检出比例呈逐年增高趋势。MRSA 除对甲氧西林耐药外，对其他所有与甲氧西林相同结构的 β -内酰胺类和头孢类抗生素均耐药，还可通过多种机制，对氨基糖苷类、大环内酯类、四环素类、喹诺酮类、磺胺类、利福平均产生不同程度的耐药，而仅对万古霉素敏感。因此，万古霉素是治疗 MRSA 感染的首选药物，也被认为是治疗革兰阳性球菌感染的最后一道防线。但自 1997 年日本分离出第 1 株万古霉素耐药金黄色葡萄球菌之后，美国和中国等地也已有陆续报道^[13]。本组尚未检出对万古霉素耐药的 MRSA 菌株。提示应加强对万古霉素耐药性的监测，严格掌握万古霉素使用适应证，以延缓其耐药的发生。

耐药菌甚至多重耐药菌在临床日益常见，并且其耐药性增强速度显著快于抗菌药的研发进度。如何合理应用抗生素，采取有效措施防止细菌耐药性的产生是每个临床医生面临的挑战和必须承担的责任。严格掌握抗生素应用适应证，了解本地致病菌谱及对抗菌药物的敏感性，重视病原菌检测，明确病原菌后尽量使用窄谱敏感的抗生素，监测细菌耐药性的变化，根据细菌对药物的变迁，有计划将药物分期、分批、交替使用，将有助于延缓细菌耐药性产生。

参考文献:

- [1] 金汉珍, 黄德珉, 官希吉. 实用新生儿学[M]. 3 版. 人民卫生出版社, 2003: 435-443.
- [2] 李杨方, 吴茜, 倪林仙, 等. 新生儿感染性肺炎病原学检测及临床研究[J]. 中国新生儿科杂志, 2008, 23(3): 137-140.
- [3] 李强. 如何正确开展临床诊断性研究[J]. 中国全科医学, 2006, 9(6): 517-519.
- [4] 刘霞, 李静, 艾昌林, 等. 国内斑点免疫金胶体渗滤法检测结核抗体诊断结核病的文献质量评价[J]. 中国循证医学杂志, 2006, 6(12): 893-896.
- [5] 王家良. 循证医学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 62-73.
- [6] 周国祥. 血清 CA199 诊断肝胆胰系疾病中的临床意义[J]. 放射免疫学杂志, 2001, 14(2): 107-108.
- [7] 葛鑫, 周传信, 刘会春. 胰腺癌血清学 CA19-9 检测 39 例分析[J]. 蚌埠医学院学报, 2000, 25(4): 300-301.
- [8] 朱宁, 朱全. 超声、CT、CA199 在胰腺癌诊断中的应用价值[J]. 铁道医学, 1999, 27(2): 196-198.
- [9] 邓登豪, 朱海杭, 吴岩, 等. 胰腺癌肿瘤标志物单项和联合检测的价值[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2001, 10(1): 60-

- [3] 刘长喜, 李先斌. 4 230 例新生儿感染性肺炎病原菌的分布及耐药分析[J]. 实用预防医学, 2010, 17(1): 142-144.
- [4] 底建辉. 新生儿感染性肺炎病原菌及其耐药性分析[J]. 中国全科医学, 2010, 13(15): 1664-1666.
- [5] 胡小娅, 应燕芬, 陈瑶, 等. 新生儿医院获得性肺炎病原菌分析及防治探讨[J]. 中国新生儿科杂志, 2010, 25(5): 278-281.
- [6] 夏世文. 近 5 年新生儿科常见细菌培养耐药率的回顾分析[J]. 中华医学杂志, 2001, 25(5): 246-248.
- [7] Jacoby GA, Han P. Detection of extended-spectrum beta-Lactamases in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*[J]. Clinmicrobiol, 1996, 34: 908-911.
- [8] 吴健宁. 322 株新生儿肺炎革兰阴性病原菌耐药性分析[J]. 医学信息, 2010, 23(12): 4531-4532.
- [9] 陈弘, 江金彪. 新生儿社区获得性肺炎病原菌分布及药敏分析[J]. 中国小儿急救医学, 2007, 14(4): 309-312.
- [10] Xiong Z. Investigation of extended-spectrum beta-lactamase in *Klebsiellae pneumoniae* and *Escherichia coli* from China[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2002, 44(2): 195-200.
- [11] 林茂锐, 李明友, 游楚明, 等. 新生儿血培养的病原菌及耐药状况分析[J]. 检验医学与临床, 2010, 7(17): 1812-1813.
- [12] 朱德妹. 2005 中国 CH1NET 葡萄球菌属耐药性分析[J]. 中国感染与化疗杂志, 2007, 4(7): 269-273.
- [13] 戴媛媛. 金黄色葡萄球菌对万古霉素耐药机制的研究进展[J]. 国外医学临床生物化学与检验学分册, 2005, 26(11): 798-800.

(收稿日期: 2011-06-14 修回日期: 2011-08-15)

(上接第 32 页)

- statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2007, 57(1): 43-45.
- [2] Whiting PF, Weswood ME, Rutjes AW, et al. Evaluation of QUADAS, a tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies[J]. BMC Med Res Methodol, 2006, 6(1): 9-12.
- [3] 李强. 如何正确开展临床诊断性研究[J]. 中国全科医学, 2006, 9(6): 517-519.
- [4] 刘霞, 李静, 艾昌林, 等. 国内斑点免疫金胶体渗滤法检测结核抗体诊断结核病的文献质量评价[J]. 中国循证医学杂志, 2006, 6(12): 893-896.
- [5] 王家良. 循证医学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 62-73.
- [6] 周国祥. 血清 CA199 诊断肝胆胰系疾病中的临床意义[J]. 放射免疫学杂志, 2001, 14(2): 107-108.
- [7] 葛鑫, 周传信, 刘会春. 胰腺癌血清学 CA19-9 检测 39 例分析[J]. 蚌埠医学院学报, 2000, 25(4): 300-301.
- [8] 朱宁, 朱全. 超声、CT、CA199 在胰腺癌诊断中的应用价值[J]. 铁道医学, 1999, 27(2): 196-198.
- [9] 邓登豪, 朱海杭, 吴岩, 等. 胰腺癌肿瘤标志物单项和联合检测的价值[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2001, 10(1): 60-

62.

- [10] 卞文安. CA199 检测在胰腺癌临床诊断中的意义[J]. 新疆医学, 2006, 36(1): 13-14.
- [11] 张丽中, 赵智, 吴滨. 胰腺癌患者血清肿瘤标志物的检测及其临床意义[J]. 肿瘤研究与临床, 2008, 20(11): 754-756.
- [12] 移康, 王云芳, 田金梅, 等. 抗环瓜氨酸肽抗体诊断类风湿关节炎的文献质量评价[J]. 中国循证医学杂志, 2009, 9(1): 99-106.
- [13] 陈策策, 石胜, 黄伟刚. 免疫发光法检测 CA199 在胰腺疾病诊断中的临床意义[J]. 海南医学, 2004, 15(1): 122-124.
- [14] 刘丽渡, 周凯华, 施常备. 肿瘤标志物 CA199 在胰腺癌诊断中的应用[J]. 中华医学实践杂志, 2006, 5(5): 538-540.
- [15] Patrick M, Bossuyt IB, Reitsma DE, et al. The STARD statement for reporting studies of diagnosis accuracy: explanation and elaboration [J]. Croat Med, 2003, 44(5): 639-650.

(收稿日期: 2011-07-09 修回日期: 2011-08-22)