

• 论著 • 二次研究 •

骨代谢指标 ICTP 对肺癌骨转移诊断价值的 Meta 分析

郎江莉¹, 赵茜², 余希杰¹

1. 四川大学华西医院内分泌代谢科(成都 610041)

2. 四川大学华西医院全科医学科(成都 610041)

【摘要】 目的 系统评价骨代谢指标 I 型胶原吡啶交联终肽(cross-linked carboxy-terminal telopeptide of type I collagen, ICTP)在肺癌骨转移中的诊断价值。方法 计算机检索 The Cochrane Library、PubMed、EMbase、WanFang Data 和 CBM 数据库, 搜集 ICTP 诊断肺癌骨转移的相关研究, 检索时限均从建库至 2017 年 11 月。由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并采用 QUADAS-2 工具评价纳入研究的偏倚风险后, 使用 Meta-Disc 1.4 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 8 个研究, 包括 781 例患者。Meta 分析结果显示: ICTP 诊断肺癌骨转移的合并敏感度、特异度、阳性似然比、阴性似然比、诊断比值比和 SROC 曲线下面积分别为 71% [95%CI (0.65, 0.76)]、80% [95%CI (0.76, 0.84)]、3.79 [95%CI (2.31, 6.21)]、0.35 [95%CI (0.25, 0.49)]、14.67 [95%CI (6.99, 30.81)] 和 0.860 3。结论 ICTP 对肺癌骨转移具有一定的诊断价值, 协同骨扫描等影像学方法有助于进行诊断。受纳入研究的数量和质量的限制, 上述结论尚需开展更多研究予以证实。

【关键词】 I 型胶原吡啶交联终肽; 肺癌; 骨转移; 诊断价值; Meta 分析; 系统评价

Diagnostic value of ICTP for bone metastases of lung cancer: a meta-analysis

LANG Jiangli¹, ZHAO Qian², YU Xijie¹

1. Department of Endocrinology and Metabolism, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, 610041, P.R.China

2. Department of General Practice, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, 610041, P.R.China

Corresponding author: YU Xijie, Email: xijieyu@hotmail.com

【Abstract】 Objectives To systematically review the value of cross-linked carboxy-terminal telopeptide of type I collagen (ICTP) in the diagnosis of bone metastases of lung cancer. **Methods** The Cochrane Library, PubMed, EMbase, WanFang Data and CBM databases were electronically searched to collect studies on ICTP in the diagnosis of lung cancer bone metastases from inception to November 2017. Two reviewers independently screened literature, extracted data and assessed the risk of bias of included studies by QUADAS-2 standard. Meta-analysis was performed by using Meta-Disc 1.4 software. **Results** A total of 8 studies involving 781 patients were included. The results of meta-analysis showed that the pooled sensitivity, specificity, positive likelihood ratio, negative likelihood ratio, diagnosis odds ratio and area under the curve of summary receiver operating characteristics were 71% (95%CI 0.65 to 0.76), 80% (95%CI 0.76 to 0.84), 3.79 (95%CI 2.31 to 6.21), 0.35 (95%CI 0.25 to 0.49), 14.67 (95%CI 6.99 to 30.81) and 0.860 3, respectively. **Conclusions** ICTP cooperate with imaging tests may be accurate and practical in diagnosis of bone metastases of lung cancer. Due to the limited quality and quantity of included studies, the above results should be validated by more studies.

【Key words】 ICTP; Lung cancer; Bone metastases; Diagnostic value; Meta-analysis; Systematic review

肺癌是我国发病率最高的肿瘤之一, 肺癌患者发生骨转移的概率约为 30% ~ 40%^[1]。肺癌骨转移

后导致的骨相关事件(skeletal related events, SRE)如病理性骨折和恶性高钙血症等严重降低了患者的生活质量, 缩短了生存期^[2]。因此, 肺癌骨转移的准确诊断有助于早期治疗和提高患者生活质量。目前肺癌骨转移的诊断主要依赖影像学检查, 但其存在辐射风险较高、价格昂贵等不足。已有研究表

DOI: 10.7507/1672-2531.201711055

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 81072190, 81370969, 81572639, 81770875)

通信作者: 余希杰, Email: xijieyu@hotmail.com

明某些骨代谢指标在肺癌骨转移患者中明显高于无骨转移者^[3,4]。骨代谢指标检查相对无创、便宜,且在X线、CT等影像学异常前就可出现改变。

在肺癌骨转移中,骨代谢指标水平随着骨吸收和形成而改变。肺癌骨转移主要为溶骨性改变,肿瘤细胞进入骨组织中后分泌白介素-8(interleukin-8, IL-8)、IL-6、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF α)及甲状旁腺激素相关蛋白(parathyroid hormone related protein, PTHrP)等促进破骨细胞形成^[5]。活化的破骨细胞降解骨基质,从而释放一系列生长因子,这些生长因子反过来又可以促进肿瘤细胞的生长和侵袭^[6]。I型胶原是由两条 $\alpha 1$ 链和一条 $\alpha 2$ 链组成的三螺旋结构,其含量约占骨中有机质的90%。活化的破骨细胞分泌基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)降解I型胶原,释放I型胶原吡啶交联终肽(cross-linked carboxy-terminal telopeptide of type I collagen, ICTP)进入血液。既往研究对ICTP是否能作为骨代谢指标诊断肺癌骨转移存在争议,且不同研究中ICTP诊断的敏感性与特异性存在差异,尚未有统一结果^[7,8]。因此本文采用Meta分析方法,系统评价ICTP在肺癌骨转移中的诊断价值,以期为临床诊断提供借鉴。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的有关骨代谢指标ICTP与肺癌骨转移的诊断性试验。

1.1.2 研究对象 疑似存在骨转移的肺癌患者。

1.1.3 诊断方法 待检测方法为骨代谢指标ICTP,以骨活检或放射学检查(骨扫描、X线、CT、MRI等)为金标准。

1.1.4 结局指标 合并敏感度(pooled sensitivity, SEN_{合并})、合并特异度(pooled specificity, SPE_{合并})、合并阳性似然比(pooled positive likelihood ratio, +LR_{合并})、合并阴性似然比(pooled negative likelihood ratio, -LR_{合并})、合并诊断比值比(pooled diagnosis odds ratio, DOR_{合并})、SROC曲线下面积(area under the curve, AUC)。

1.1.5 排除标准 ①重复发表的研究;②综述、会议论文等;③无法直接提取数据,且通过联系作者、数据计算等方法仍无法获得正确四格表数据的研究。

1.2 文献检索策略

计算机检索 The Cochrane Library、PubMed、

EMbase、WanFang Data 和 CBM 数据库,搜集 ICTP 诊断肺癌骨转移的相关研究,检索时限均从建库至 2017 年 11 月。中文检索词包括: I 型胶原吡啶交联终肽、I 型胶原羧基末端肽、I 型胶原交联羧基末端肽、I 型胶原羧基端吡啶并啉交联肽、I 型胶原吡啶交联羧基末端肽、肺癌、肺部肿瘤、肺泡癌、肺肿瘤、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、骨转移等;英文检索词包括: collagen type I trimeric cross-linked peptide、trimeric cross-linked peptide collagen type I、C-terminal type I collagen telopeptide、C-terminal telopeptide of type I collagen、COOH-terminal telopeptide of type I collagen、C-telopeptide、ICTP、lung cancer、lung neoplasm、pulmonary neoplasm、pulmonary cancer、cancer of the lung、bone metastases、bone metastasis、osseous metastases、osseous metastasis、skeletal metastases、skeletal metastasis 等。以 CBM 为例,其具体检索策略见框 1。

1.3 文献筛选和资料提取

由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并交叉

框 1 CBM 检索策略

- #1 肺肿瘤 [不加权: 扩展]
- #2 癌, 非小细胞肺 [不加权: 扩展]
- #3 肺癌
- #4 肺部肿瘤
- #5 肺泡癌
- #6 肺部肿块
- #7 肺母细胞瘤
- #8 肺肿瘤
- #9 肺部癌症
- #10 小细胞肺癌
- #11 非小细胞肺癌
- #12 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11
- #13 I 型胶原吡啶交联终肽
- #14 ICTP
- #15 I 型胶原羧基末端肽
- #16 I 型胶原交联羧基末端肽
- #17 I 型胶原羧基端吡啶并啉交联肽
- #18 I 型胶原吡啶交联羧基末端肽
- #19 #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18
- #20 骨转移
- #21 #12 AND #19 AND #20

核对,如遇分歧则讨论解决或咨询第三方协助判断。文献筛选时首先阅读文题和摘要,在排除明显不相关的文献后,进一步阅读全文,以确定是否纳入。资料提取的主要内容包括:①纳入研究的基本特征,包括作者及发表年份、国家、文献标题、病例数、诊断及试剂等;②偏倚风险评价的关键要素;③诊断阈值、真阳性人数(true positive, TP)、假阳性人数(false positive, FP)、假阴性人数(false negative, FN)、真阴性人数(true negative, TN)等。缺乏的资料尽量与作者联系予以补充。

1.4 纳入研究的偏倚风险评价

由2名研究者独立采用QUADAS-2质量评价工具评价纳入研究的偏倚风险。

1.5 统计分析

采用Meta-Disc 1.4软件进行统计分析。首先采用Spearman相关分析检验有无阈值效应引起的异质性,若 $P>0.05$,提示无阈值效应;若 $P<0.05$,提示存在阈值效应所致异质性。若无阈值效应,则进一步分析有无其他原因所致异质性,并采用固定或随机效应模型进行Meta分析,计算 $Sen_{合并}$ 、 $Spe_{合并}$ 、 $+LR_{合并}$ 、 $-LR_{合并}$ 和 $DOR_{合并}$,绘制SROC曲线,并计算AUC;若存在阈值效应,则仅计算DOR,通过绘制

不同阈值的SROC曲线并计算AUC来判断其诊断价值。Meta分析的检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初检共获得103篇文献,经逐层筛选,最终纳入文献8篇^[7-14],包括肺癌合并骨转移及无骨转移患者781例。文献筛选流程及结果见图1。

2.2 纳入研究的基本特征与偏倚风险评价结果

纳入研究的基本特征见表1,偏倚风险评价结果见表2。

2.3 Meta分析的结果

Spearman相关分析结果显示相关系数值为0.524($P=0.183$),表明不存在阈值效应。异质性检验结果发现研究间存在明显异质性,采用随机效应模型进行Meta分析,结果显示:ICTP诊断肺癌骨转移的SROC曲线下面积为0.8603(图2), $SEN_{合并}=0.71[95\%CI(0.65, 0.76), P=0.0012]$ (图3), $SPE_{合并}=0.80[95\%CI(0.76, 0.84), P=0.0000]$ (图4), $+LR_{合并}=3.79[95\%CI(2.31, 6.21), P=0.0000]$, $-LR_{合并}=0.35[95\%CI(0.25, 0.49), P=0.0351]$, $DOR_{合并}=14.67[95\%CI(6.99, 30.81), P=0.0191]$ 。

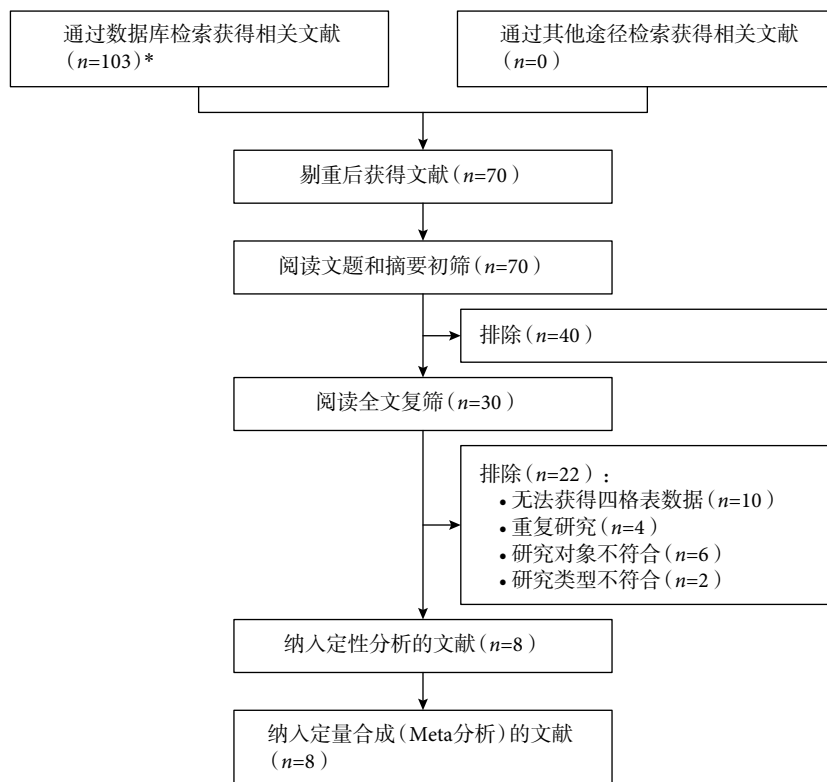


图1 文献筛选流程及结果

*所检索的数据库及检出文献数具体如下: PubMed (n=44)、EMbase (n=32)、The Cochrane Library (n=4)、CBM (n=12)、WanFang Data (n=11)

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	国家	例数	ICTP 检测方法	诊断金标准	是否采用盲法	诊断阈值 (μg/L)	ROC 面积	TP (例)	FP (例)	FN (例)	TN (例)
Tang 2013 ^[7]	中国	265	ELISA	骨活检/X线/CT/MRI	-	8.8	0.835	82	13	48	122
Izumi 2001 ^[8]	日本	100	RIA	骨扫描+X线/MRI	-	6.9	0.620	10	22	10	58
章火祥2008 ^[9]	中国	65	ELISA	骨扫描	-	22.5	-	7	1	2	55
张世强2011 ^[10]	中国	106	ELISA	骨扫描+CT/MRI	-	4.3	-	43	4	18	41
Nakamura 1998 ^[11]	日本	67	RIA	骨扫描/CT/MRI	-	4.5	-	15	15	1	36
Toyama 2004 ^[12]	日本	80	RIA	骨扫描, 判断困难者追加 X线/CT/MRI	-	4.5	0.700	35	18	4	23
Yokoyama 2005 ^[13]	日本	87	RIA	骨扫描, 判断困难者追加 X线/CT/MRI	是	4.9	0.872	18	22	3	44
Zissimopoulos 2009 ^[14]	-	11	IRMA	骨扫描+X线, 判断困难者追加 MRI	-	-	-	2	0	1	8

-: 未提及; ELISA: 酶联免疫吸附法; RIA: 放射免疫法; IRMA: 免疫放射分析法; TP: 真阳性; FP: 假阳性; FN: 假阴性; TN: 真阴性。

表 2 纳入研究的偏倚风险评价结果

纳入研究	偏倚风险评估				适用性		
	病例选择	待评价试验	金标准	病例流程和进展情况	病例选择	待评价试验	金标准
Tang 2013 ^[7]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	不清楚
Izumi 2001 ^[8]	不清楚	不清楚	低风险	不清楚	低风险	不清楚	低风险
章火祥2008 ^[9]	高风险	不清楚	不清楚	低风险	不清楚	低风险	不清楚
张世强2011 ^[10]	不清楚	不清楚	低风险	不清楚	高风险	低风险	低风险
Nakamura 1998 ^[11]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	不清楚
Toyama 2004 ^[12]	高风险	不清楚	低风险	不清楚	不清楚	低风险	低风险
Yokoyama 2005 ^[13]	不清楚	低风险	低风险	不清楚	低风险	低风险	低风险
Zissimopoulos 2009 ^[14]	高风险	不清楚	低风险	不清楚	高风险	不清楚	低风险

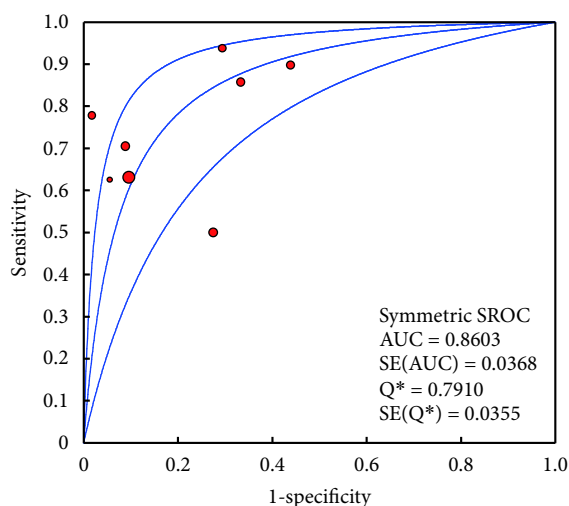


图 2 ICTP 诊断肺癌骨转移的 SROC 曲线

以 ICTP 不同检测方法进行亚组分析时各研究间异质性降低, 提示 ICTP 不同检测方法可能是异质性的来源之一。亚组分析结果显示: 酶联免疫吸附法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 组的 SEN_{ELISA}、SPE_{ELISA} 和 DOR_{ELISA} 分别为 66% [95%CI (0.59, 0.73), P=0.438 7]、92%

[95%CI (0.88, 0.95), P=0.097 7] 和 19.68 [95%CI (11.38, 34.02), P=0.163 5]; 放射免疫法 (radio immunoassay, RIA) 组的 SEN_{RIA}、SPE_{RIA} 和 DOR_{RIA} 分别为 81% [95%CI (0.72, 0.88), P=0.002 4]、68% [95%CI (0.61, 0.74), P=0.321 1] 和 8.73 [95%CI (3.07, 24.77), P=0.062 3]; 而免疫放射分析法 (immunoradiometric assay, IRMA) 组只有一项研究, SEN_{IRMA} 为 67%, SPE_{IRMA} 为 100%。

3 讨论

肺癌发病率居我国恶性肿瘤首位^[15], 而骨转移是肺癌常见转移。肺癌细胞转移至骨后破坏了骨吸收与骨形成的平衡, 从而产生一系列骨代谢指标的变化, 其中不仅包括溶骨相关指标, 如: 抗酒石酸酸性磷酸酶 (tartrate resistant acid phosphatase, TRACP)、I 型胶原交联氨基末端肽 (N-terminal telopeptides of type I collagen, NTX)、I 型胶原交联羧基末端肽 (C-terminal telopeptides of type I collagen, CTX)、吡啶并啉 (pyridinoline, PYD)、脱氧吡啶啉 (deoxypyridinoline, DPD) 和 ICTP, 也包

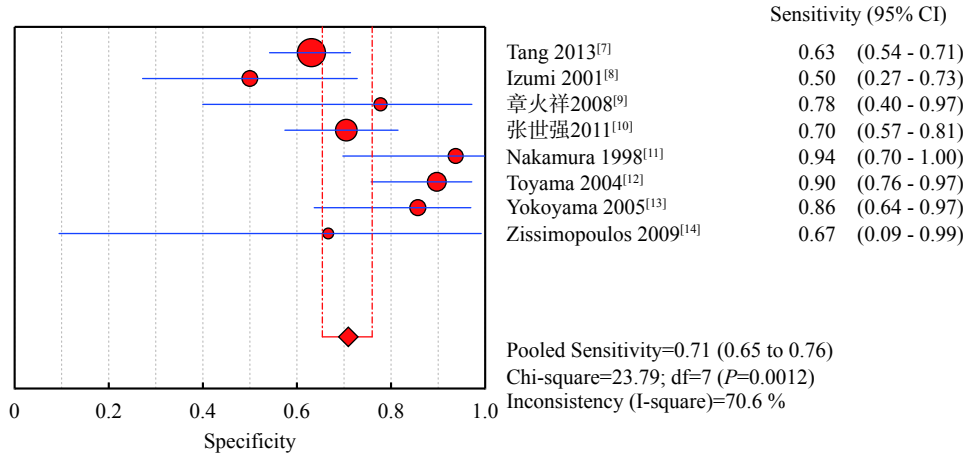


图3 ICTP 诊断肺癌骨转移的合并敏感度

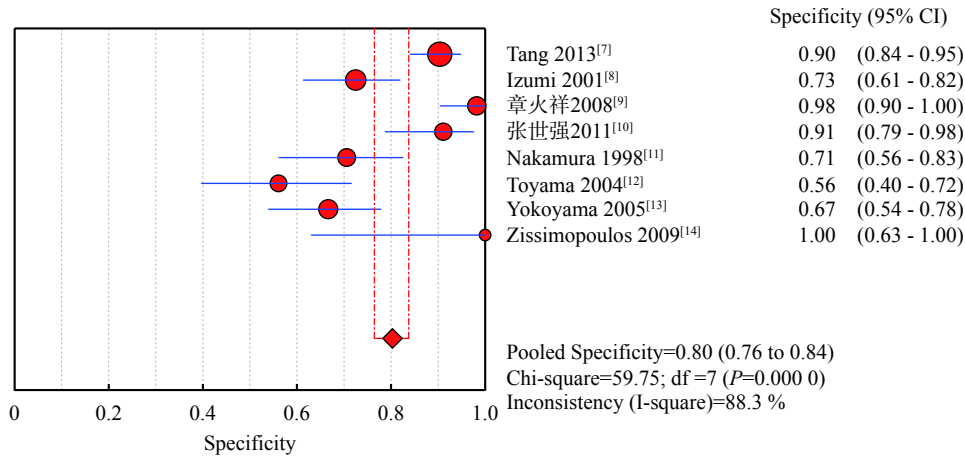


图4 ICTP 诊断肺癌骨转移的合并特异度

括一些成骨相关指标,如:碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、I型前胶原氨基端前肽(amino terminal propeptide of type 1 procollagen, PINP)和I型前胶原羧基端前肽(carboxy terminal propeptide of type 1 procollagen, PICP)等。ICTP由MMPs降解I型胶原产生,而MMPs主要在病理条件下产生,雌激素等引起的生理性骨代谢改变对ICTP影响相对较小^[16]。ICTP在血液中不再进一步分解,受饮食、月经等的影响也很小^[16]。因此在骨代谢指标中,ICTP用于诊断肺癌骨转移具有一定的优势。

本研究结果显示ICTP诊断肺癌骨转移的SEN_{合并}、SPE_{合并}、DOR_{合并}和AUC分别为71%、80%、14.67和0.8603,具有中等诊断价值,加之其相对无创和检测方便,虽不足以对骨转移进行单独诊断,但可作为一种协同诊断方法。目前肺癌骨转移诊断中最常用的方法为骨扫描,然而骨扫描特异性相对较低,有研究报道其特异度仅为39.45%^[17],而且骨扫描价格昂贵,临床上如无明显骨痛等临床症

状,一般不建议肺癌患者常规行骨扫描。而本研究发现ELISA法的ICTP诊断组的特异度为92%,或许可用于提高肺癌骨转移筛查特异性。若肺癌患者ICTP明显增高,需警惕肺癌骨转移,可考虑再行骨扫描筛查是否存在骨转移。而RIA法测定ICTP的敏感性相对较好(81%),有利于提高骨转移筛查敏感性。也有研究发现联用几种骨代谢指标可以提高诊断的敏感性和特异性^[7],陈孟权等^[18]通过Logistic回归分析、建立骨代谢指标的组合模型,发现联合诊断可以显著提高诊断效能。但有关联合ICTP和其他骨代谢指标的原始研究较少,尚不足以进行评价。另外,既往有研究显示ICTP水平与肺癌骨转移患者骨痛、不良预后等相关^[19,20],但原始研究仍然较少。

本研究的局限性:①本研究虽不存在明显的阈值效应,但各原始研究的阈值并不完全统一,可能影响结论的准确性;②纳入研究和病例数偏少,且部分研究未能提供完整的数据资料及研究实施情况,可能导致偏倚和影响结论的准确性;③各

诊断试验采用的诊断金标准并不完全一致,可能会导致偏倚。

综上所述, ICTP 对肺癌骨转移具有一定的诊断价值,有助于协同骨扫描等影像学方法进行诊断,特别是患者症状与骨扫描结果不符时可考虑行 ICTP 检查。受纳入研究的数量和质量的限制,上述结论尚需开展更多研究予以证实。建议开展有关 ICTP 联合影像学检查和其他诊断相关指标(如 MicroRNA)的原始研究,以提高诊断的检验效能。

参考文献

- 1 Sunaga T, Shimamoto K, Nakamura S, *et al.* The association between fever and prognosis in lung cancer patients with bone metastases receiving zoledronic acid. *Chemotherapy*, 2017, 62(6): 327-333.
- 2 da Silva GT, Bergmann A, Thuler LCS. Skeletal related events in patients with bone metastasis arising from non-small cell lung cancer. *Support Care Cancer*, 2016, 24(2): 731-736.
- 3 Huang J, Gu T, Ying J. A meta-analysis survey of appropriate bone turnover markers in the detection of bone metastasis in lung cancer. *Int J Clin Oncol*, 2017, 22(6): 1015-1025.
- 4 Zhang Y, Yi M, Cao J, *et al.* Serum cross-linked N-telopeptide of type I collagen for the diagnosis of bone metastases from solid tumours in the Chinese population: meta-analysis. *J Int Med Res*, 2016, 44(2): 192-200.
- 5 Roato I. Bone metastases: When and how lung cancer interacts with bone. *World J Clin Oncol*, 2014, 5(2): 149-155.
- 6 Liu L, Chen X, Wang Y, *et al.* Notch3 is important for TGF- β -induced epithelial-mesenchymal transition in non-small cell lung cancer bone metastasis by regulating ZEB-1. *Cancer Gene Ther*, 2014, 21(9): 364-372.
- 7 Tang C, Liu Y, Qin H, *et al.* Clinical significance of serum BAP, TRACP 5b and ICTP as bone metabolic markers for bone metastasis screening in lung cancer patients. *Clin Chim Acta*, 2013, 426: 102-107.
- 8 Izumi M, Nakanishi Y, Takayama K, *et al.* Diagnostic value of bone-turnover metabolites in the diagnosis of bone metastases in patients with lung carcinoma. *Cancer*, 2001, 91(8): 1487-1493.
- 9 章火祥, 谢鑫友, 于小妹, 等. 血清 I 型胶原吡啶交联终肽、骨钙素在肿瘤骨转移中的应用. *国际检验医学杂志*, 2008, 29(11): 983-985.
- 10 张世强, 陈冬波, 王保庆, 等. 肺癌患者血清 NTx、ICTP 和 BAP 水平与骨转移的相关性研究. *临床肿瘤学杂志*, 2011, 16(6): 534-537.
- 11 Nakamura H, Kashiwabara K, Yagyu H, *et al.* Assisted diagnosis of lung cancer metastasis to the bone using a bone absorption marker. *Japan J Lung Cancer*, 1998, 38(2): 123-130.
- 12 Toyama K. Bone metabolic markers in the diagnosis and monitoring of bone metastasis from lung cancer. *J Med Society Toho University*, 2004, 51(1): 18-25.
- 13 Yokoyama T, Yamamoto M, Shima K, *et al.* Clinical usefulness of serum pyridinoline cross-linked carboxyterminal telopeptide of type I collagen for diagnosis of bone metastases in patients with primary lung cancer. *Respirology*, 2005, 10(3): 300-304.
- 14 Zissimopoulos A, Stellos K, Matthaïos D, *et al.* Type I collagen biomarkers in the diagnosis of bone metastases in breast cancer, lung cancer, urinary bladder cancer and prostate cancer. Comparison to CEA, CA 15-3, PSA and bone scintigraphy. *J Buon*, 2009, 14(3): 463-472.
- 15 邹小农, 贾漫漫, 王鑫, 等. 中国肺癌和烟草流行及控烟现状. *中国肺癌杂志*, 2017, 20(8): 505-510.
- 16 王明睿, 蒋电明. I 型胶原吡啶交联终肽在肿瘤骨转移中的临床意义. *中华检验医学杂志*, 2012, 35(6): 574-576.
- 17 高云, 方健, 刘叙仪, 等. 305例非小细胞肺癌骨转移的诊断、治疗及预后分析. *中国肺癌杂志*, 2006, 9(4): 357-361.
- 18 陈孟权, 周永列, 余细平, 等. 骨代谢标志物组合模型对诊断肺癌骨转移的价值. *中国卫生检验杂志*, 2016, 26(18): 2648-2651.
- 19 Berruti A, Dogliotti L, Gorzegno G, *et al.* Differential patterns of bone turnover in relation to bone pain and disease extent in bone in cancer patients with skeletal metastases. *Clin Chem*, 1999, 45(8 Pt 1): 1240-1247.
- 20 Ylisirniö S, Sassi ML, Risteli J, *et al.* Serum type I collagen degradation markers, ICTP and CrossLaps, are factors for poor survival in lung cancer. *Anticancer Res*, 1999, 19(6C): 5577-5581.

收稿日期: 2017-11-14 修回日期: 2018-03-20

本文编辑: 熊鹰