

肝癌筛查技术准确性的 Meta 分析



严永锋¹, 王宇婷², 朱陈³, 朱健¹, 樊春笋¹, 白方舟⁴, 陆健泉¹, 杜灵彬³, 任建松⁴, 赵建军^{4,5}, 陈陶阳¹, 曲春枫², 石菊芳⁴

1. 启东市人民医院/启东肝癌防治研究所病因室 (江苏启东 226200)
2. 中国医学科学院肿瘤医院分子肿瘤学国家重点实验室/免疫学教研室 (北京 100021)
3. 浙江省肿瘤医院/浙江省癌症中心肿瘤防治办公室 (杭州 310022)
4. 国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院癌症早诊早治办公室 (北京 100021)
5. 国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院肝胆外科 (北京 100021)

【摘要】 目的 系统评价不同肝癌筛查技术的准确性, 为人群筛查和早期诊断提供依据。方法 计算机检索 PubMed、The Cochrane Library、EMbase、Web of Science、CNKI、WanFang Data、CBM 和 VIP, 搜集肝癌筛查的诊断性试验, 检索时限均从 1980 年 1 月至 2017 年 12 月。由 2 名研究员独立筛选文献、提取资料, 并评价纳入研究的偏倚风险后, 采用 Meta-Disc1.4 软件行 Meta 分析。结果 最终纳入 54 个研究, 包括 47 728 例患者。Meta 结果显示, 单独血清甲胎蛋白筛查 (AFP) 不同截断值 (20 ng/mL、200 ng/mL 和 400 ng/mL) 筛查肝癌的 $Sen_{合并}$ 分别为 0.71[95%CI (0.70, 0.72)]、0.57[95%CI (0.56, 0.59)] 和 0.43[95%CI (0.41, 0.45)], $Spe_{合并}$ 分别为 0.92[95%CI (0.92, 0.93)]、0.95[95%CI (0.94, 0.96)] 和 0.95[95%CI (0.94, 0.96)], $+LR_{合并}$ 分别为 5.65[95%CI (4.37, 7.30)]、13.24[95%CI (4.25, 41.22)] 和 11.39[95%CI (4.01, 32.35)], $-LR_{合并}$ 分别为 0.35[95%CI (0.31, 0.39)]、0.38[95%CI (0.29, 0.52)] 和 0.49[95%CI (0.39, 0.62)], DOR 分别为 17.23[95%CI (12.26, 24.20)]、33.79[95%CI (12.65, 90.24)] 和 24.41[95%CI (9.23, 64.53)]; 单独肝脏超声筛查肝癌的 $Sen_{合并}$ 、 $Spe_{合并}$ 、 $+LR_{合并}$ 、 $-LR_{合并}$ 、DOR 分别为 0.65[95%CI (0.62, 0.69)]、0.97[95%CI (0.97, 0.97)]、16.48[95%CI (9.55, 28.42)]、0.27[95%CI (0.18, 0.42)] 和 64.54[95%CI (30.16, 138.11)]; AFP-20 联合超声筛查肝癌的 $Sen_{合并}$ 、 $Spe_{合并}$ 、 $+LR_{合并}$ 、 $-LR_{合并}$ 、DOR 分别为 0.96[95%CI (0.94, 0.98)]、0.96[95%CI (0.96, 0.96)]、10.76[95%CI (2.62, 44.27)]、0.07[95%CI (0.02, 0.22)] 和 160.59[95%CI (31.61, 816.03)]。结论 单独血清甲胎蛋白筛查以 20 ng/mL 为阈值时诊断价值最佳, 其联合超声检查的筛查方案, 可大幅提高诊断灵敏度, 适用于高危人群筛查。

【关键词】 肝癌; 甲胎蛋白; 超声; 筛查; 诊断性试验; Meta 分析

The accuracy of screening technologies for liver cancer in China: a meta-analysis

YAN Yongfeng¹, WANG Yuting², ZHU Chen³, ZHU Jian¹, FAN Chunsun¹, BAI Fangzhou⁴, LU Jianquan¹, DU Lingbin³, REN Jiansong⁴, ZHAO Jianjun^{4,5}, CHEN Taoyang¹, QU Chunfeng², SHI Jufang⁴

1. Department of Etiology, Qidong People's Hospital and Qidong Liver Cancer Institute, Qidong, Jiangsu, 226200, P.R.China
2. State Key Laboratory of Molecular Oncology/Department of Immunology, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College (CAMS & PUMC), Beijing, 100021, P.R.China
3. Zhejiang Provincial Office for Cancer Prevention, Zhejiang Cancer Center, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou, 310022, P.R.China
4. Office of Cancer Screening, National Cancer Center/Cancer Hospital, CAMS & PUMC, Beijing, 100021, P.R.China
5. Department of Hepatobiliary Surgery, National Cancer Center/Cancer Hospital, CAMS & PUMC, Beijing, 100021, P.R.China

Corresponding author: CHEN Taoyang, Email: ty110@263.net; QU Chunfeng, Email: quchf@cicams.ac.cn; SHI Jufang, Email: shijf@cicams.ac.cn

【Abstract】 **Objective** To evaluate the accuracy of liver cancer screening techniques to inform screening intervention and early diagnosis. **Methods** We searched PubMed, The Cochrane Library, EMbase, Web of Science, CNKI, WanFang Data, CBM, VIP databases to collect relevant diagnostic accuracy studies of screening technologies for liver cancer from January 1980 to December 2017. Two reviewers independently screened the literature, extracted the data

DOI: 10.7507/1672-2531.201802055

基金项目: 十三五国家科技重大专项 (编号: 2017ZX10201201-006-002、2017ZX10201201-006-003、2017ZX10201201-008-002); 十三五国家重点研发计划 (编号: 2017YFC0908103); 南通市市级科技计划项目 (编号: YYZ17041、YYZ17055)

通信作者: 陈陶阳, Email: ty110@263.net; 曲春枫, Email: quchf@cicams.ac.cn; 石菊芳, Email: shijf@cicams.ac.cn

and assess the risk of bias of included studies. Then meta-analysis was performed by using Meta-Disc 1.4 software. **Results** A total of 54 publications with 47 728 individuals were included. In terms of pooled sensitivity from the meta-analysis, it was estimated as 0.71 (95%CI 0.70 to 0.72), 0.57 (95%CI 0.56 to 0.59) and 0.43 (95%CI 0.41 to 0.45); the pooled specificity was estimated as 0.92 (95%CI 0.92 to 0.93), 0.95 (95%CI 0.94 to 0.96) and 0.95 (95%CI 0.94 to 0.96); the pooled positive likelihood ratio was 5.65 (95%CI 4.37 to 7.30), 13.24(95%CI 4.25 to 41.22) and 11.39 (95%CI 4.01 to 32.35); the pooled negative likelihood ratio was 0.35 (95%CI 0.31 to 0.39), 0.38 (95%CI 0.29 to 0.52) and 0.49 (95%CI 0.39 to 0.62); the diagnosis odds ratio was 17.23 (95%CI 12.26 to 24.20), 33.79 (95%CI 12.65 to 90.24) and 24.41(95%CI 9.23 to 64.53) for AFP alone @20, @200 and 400 ng/mL respectively. The pooled sensitivity, specificity, positive likelihood ratio, negative likelihood ratio and diagnosis odds ratio were 0.65 (95%CI 0.62 to 0.69), 0.97 (95%CI 0.97 to 0.97), 16.48 (95%CI 9.55 to 28.42), 0.27 (95%CI 0.18 to 0.42) and 64.54 (95%CI 30.16 to 138.11) for ultrasound examination alone. The pooled sensitivity, specificity, positive likelihood ratio, negative likelihood ratio and diagnosis odds ratio were 0.96 (95%CI 0.94 to 0.98), 0.96 (95%CI 0.96 to 0.96), 10.76 (95%CI 2.62 to 44.27), 0.07 (95%CI 0.02 to 0.22) and 160.59 (95%CI 31.61 to 816.03) for the combined strategy. **Conclusion** For liver cancer screening technologies, the overall accuracy of serum AFP test alone was the best at cut-off of 20 ng/mL, and the sensitivity increased substantially when combined with ultrasound examination.

【Key words】 Liver cancer; Alpha-Fetoprotein; Ultrasonography; Screening; Diagnostic test; Meta-analysis

肝癌是一种恶性程度高、转移性强的肿瘤,据国际癌症研究署 Globocan 2012 数据^[1]显示,2012 年全球肝癌新发病例 78.2 万,其中我国新发 39.5 万,占比超过 50%。目前肝癌是我国第四位常见恶性肿瘤,死亡率位列第二位^[2],据估计,2015 年全国肝癌的发病数为 46.61 万,死亡数为 42.21 万^[3]。中晚期肝癌患者的预后非常差(死亡率与发病率的总体比率为 0.95^[4]),因此通过筛查或监测发现早期肝癌是实现肝癌早诊早治、改善患者预后或提高生存率的主要途径。

腹部超声检查因操作简便、灵活直观、无创便携等特点,是临床上最常用的肝脏影像学检查方法,常规超声筛查可以早期、敏感地检出肝内可疑占位性病变,准确鉴别是囊性或实质性占位,并观察肝内或腹部有无其他相关转移灶,血清甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)是临床上用于肝癌诊断的主要肿瘤标志物^[4],因此甲胎蛋白和肝脏超声检查是目前肝癌早期筛查的主要手段。2004 年 Bruno 等^[5]对甲胎蛋白和超声技术筛查肝癌进行了系统评价,研究指出甲胎蛋白筛查肝癌的灵敏度为 39%~65%,特异度为 76%~94%,但该研究仅纳入 7 个研究,未对纳入研究的基本特征、偏倚风险等关键要素进行分析,且未评价不同截值血清甲胎蛋白的诊断价值。本研究全面搜集近三十余年甲胎蛋白和超声技术对肝癌筛查诊断的相关研究进行 Meta 分析,探究不同甲胎蛋白截断值的诊断价值,并评价甲胎蛋白联合超声技术诊断的准确性,以期为今后肝癌诊断标准的选择和高危人群筛查提供合理参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入研究 肝癌筛查的诊断性试验,文种包括中文和英文。

1.1.2 研究对象 筛查对象为国内外乙型肝炎病毒携带者、肝硬化患者或者一般人群。

1.1.3 诊断方法 待评价方法为不同截断值的血清甲胎蛋白检测及肝脏超声筛查技术。

1.1.4 结局指标 敏感度(sensitivity, Sen)、特异度(specificity, Spe)、阳性似然比(positive likelihood ratio, +LR)、阴性似然比(negative likelihood ratio, -LR)、诊断比值比(diagnosis odds ratios, DOR)、SROC 曲线下面积(AUC)。

1.1.5 排除标准 ① 重复报道的文献;② 研究对象样本量小于 100 例;③ 无法获取关键数据或指标,如具体的甲胎蛋白检测截断值。

1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、The Cochrane Library、EMbase、Web of Science、CNKI、CBM、WanFang Data 和 VIP 数据库,搜集与肝癌筛查相关的诊断性试验,检索时限均为从 1980 年 1 月至 2017 年 12 月。检索采用主题词和自由词相结合的方式进行。同时手工检索符合条件的相关系统评价的参考文献进行补充。英文检索词包括: liver neoplasms、mass screening、alpha-fetoproteins、ultrasonography、sensitivity、specificity 等;中文检索词包括:肝癌、肝肿瘤、筛查、甲胎蛋白、超声、灵敏度、特异度等。以 PubMed 为例,其具体检索策略见框 1。

框 1 PubMed 检索策略

```
#1 "Liver Neoplasms"[Mesh Terms] OR "Liver Neoplasm*"
[Title/Abstract] OR "Liver tumor" [Title/Abstract] OR
"Hepatocellular carcinoma" [Title/Abstract] OR "Hepatocarcinoma"
[Title/Abstract] OR "Liver cancer"[Title/Abstract] OR
"Hepatocellular cancer"[Title/Abstract] OR "Hepatic cancer"
[Title/Abstract] OR "Cancer of the liver"[Title/Abstract] OR
"Cancer of liver" [Title/Abstract]
#2 "Mass screening"[Mesh] OR "Early diagnosis"[Mesh] OR
"Surveillance"[Title/Abstract] OR "screen" [Title/Abstract] OR
"early diagnosis"[Title/Abstract] OR "early detection"[Title/Abstract]
#3 "alpha-fetoproteins"[Mesh] OR "Ultrasonography" [Mesh] OR
"alpha-fetoprotein"[Title/Abstract] OR "Ultrasound"[Title/Abstract]
#4 "sensitivity and specificity"[Mesh] OR "sensitivity"
[Title/Abstract] OR "specificity"[Title/Abstract] OR "validity"
[Title/Abstract] OR "accuracy" [Title/Abstract] OR "positive rate"
[Title/Abstract] OR "negative rate"[Title/Abstract]
#5 "Humans"[All fields]
#6 1980/01:2017/12[Publication Date]
#7 English[Language]
#8 Letter[Publication Type] OR Comment[Publication Type] OR
Review[Publication Type] OR Interview [Publication Type] OR
Meta-analysis[Publication Type] OR Editorial[Publication Type]
#9 #1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5 AND #6 AND #7 NOT #8
```

1.3 文献筛选和资料提取

由 2 名研究人员依照预定的纳入排除标准进行文献筛选,并按既定数据采集表提取摘录数据,如遇分歧时则讨论解决。资料提取主要包括以下内容:① 纳入研究的基本信息,包括第一作者、发表年份、国家(地区)等内容;② 筛查信息,包括研究时间、研究对象年龄、样本量、筛查技术;③ 诊断试验的主要参数:真阳性、假阳性、假阴性、真阴性。

1.4 纳入研究的偏倚风险评价

采用 QUADAS-2 量表进行偏倚风险评价。该量表是专门用于系统评价中诊断性试验准确性质

量评价的工具^[6],包含偏倚评价和适用性两部分。偏倚评价包括四个领域:病例选择、待评价试验、金标准、病例流程和进展情况;适用性包括三个领域:病例选择、待评价试验和金标准。所有领域的评价结果分为高风险、低风险和不清楚。

1.5 统计分析

采用 Meta-Disc1.4 软件进行 Meta 分析。通过 ROC 平面图判断 SROC 曲线分布是否呈“肩背状”,计算 Spearman 相关系数分析有无阈值效应所致异质性。如无阈值效应,采用随机效应模型进行 Meta 分析,计算合并后的灵敏度、特异度、阳性似然比、阴性似然比以及诊断优势比。

根据不同筛查方法将纳入研究分为单独甲胎蛋白筛查、单独超声筛查以及甲胎蛋白与超声联合筛查三种进行评价。其中单独甲胎蛋白筛查根据临床实践,基于不同截断值(20 ng/mL、200 ng/mL 及 400 ng/mL)进行亚组分析。通过卡方检验与 *I*² 统计量分析文献异质性。同时利用 Stata12.0 软件绘制 Deek's 漏斗图检验文献发表偏倚,*P*<0.05 表明存在发表偏倚。

2 结果

2.1 文献筛检流程及结果

初检共获得相关文献 797 篇,经层层筛选,最终纳入 54 篇文献^[7-60]。文献筛选流程及结果见图 1。

2.2 纳入研究的基本特征

纳入文献的基本特征见表 1。

2.3 纳入研究偏倚风险评价

纳入研究的偏倚风险评价结果见表 2。

2.4 Meta 分析

单独甲胎蛋白筛查(不同截断值)、单独超声筛查以及两者联合筛查的 ROC 平面图均未呈现“肩背状”分布,Spearman 相关系数均提示不存在阈值效应(*P*>0.05)。异质性检验结果表明不同研究间存在异质性,因此采用随机效应模型进行 Meta 分析。具体结果见表 3。

Meta 分析结果显示单独使用筛查 AFP,截断值在 20 ng/mL、200 ng/mL 和 400 ng/mL 的 SROC 曲线下面积分别为 0.83, 0.78 和 0.80;单独超声筛查的 SROC 曲线下面积为 0.98;AFP 20ng/mL 联合超声筛查的 SROC 曲线下面积为 0.98。见图 2。

2.5 基于中国人群的肝癌筛查技术准确性评估

在纳入的 54 个研究中有 41 个是基于中国人群(包括香港和台湾地区)的肝癌诊断试验研究,结果发现基于中国人群,单独 AFP 20ng/mL 筛查的灵

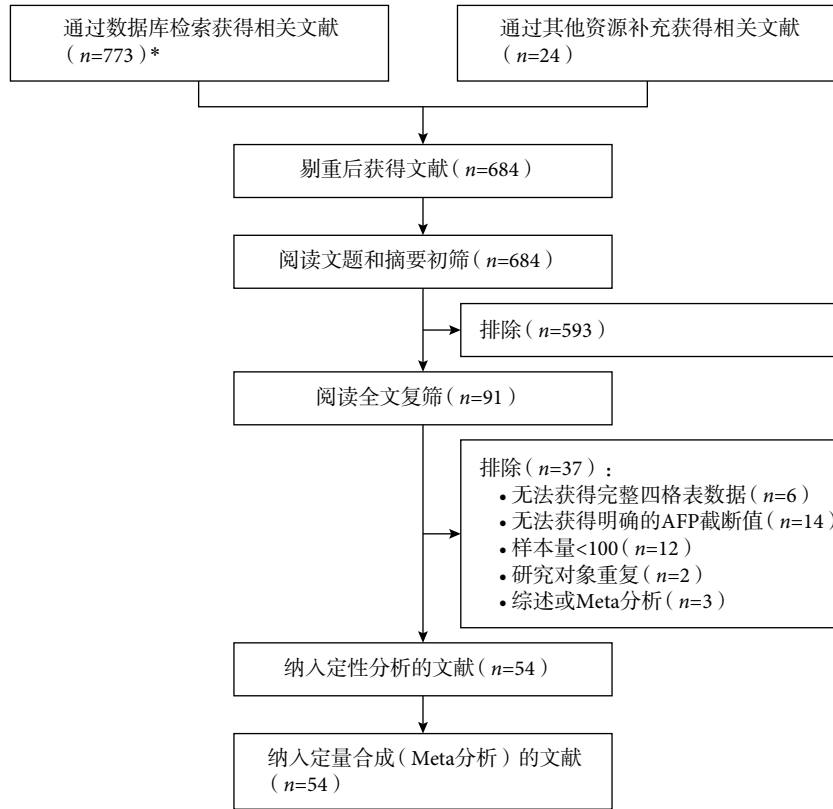


图 1 文献筛选流程及结果

* 所检索数据库及相应文献数量具体如下：PubMed (n=345)、The Cochrane Library (n=23)、EMbase (n=42)、Web of Science (n=5)、CNKI (n=19)、CBM (n=12)、WanFang Data (n=133)、VIP (n=16)

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	国家/地区	例数	年龄 (岁)	筛查方式 (ng/mL)*	真阳性 (例)	假阳性 (例)	假阴性 (例)	真阴性 (例)
韩笑2017 ^[7]	中国	161	24 ~ 75	AFP-20	35	38	46	42
卢伟强2017 ^[8]	中国	178	45 ~ 79	AFP-20	14	15	18	131
				US	17	8	15	138
				AFP+US	26	13	6	133
Ungtrakul 2016 ^[9]	泰国	2 293	20 ~ 65	AFP+US	17	410	1	1 865
沈聪龙2016 ^[10]	中国	259	22 ~ 79	AFP-200	72	33	31	123
官英博2016 ^[11]	中国	140	-	AFP-20	39	19	21	61
张雪2016 ^[12]	中国	160	24 ~ 83	AFP-20	74	12	14	60
Raino 2015 ^[13]	印尼	106	≥ 18	AFP-20	43	4	16	43
Chang 2015 ^[14]	中国台湾	1 597	≥ 20	AFP+US	360	391	3	843
王甲甲2015 ^[15]	中国	238	-	AFP-20	52	30	38	118
秦西平2015 ^[16]	中国	233	-	AFP-20	42	6	43	142
刘首明2015 ^[17]	中国	154	-	AFP-20	45	8	12	89
Sarwar 2014 ^[18]	巴基斯坦	275	-	AFP-20	125	14	48	88
朱陈2014 ^[19]	中国	150	21 ~ 74	AFP-20	38	49	12	51
徐向勇2014 ^[20]	中国	179	-	AFP-200	48	9	28	94
盛燕军2014 ^[21]	中国	128	39 ~ 76	AFP-20	45	12	19	52
叶剑彪2014 ^[22]	中国	349	32 ~ 80	AFP-20	88	20	26	215
杜刚2014 ^[23]	中国	128	32 ~ 69	US	69	1	4	54
黄娅2013 ^[24]	中国	112	-	AFP-400	35	15	13	49
王晓伟2013 ^[25]	中国	147	-	AFP-20	31	9	15	92
袁林2013 ^[26]	中国	106	25 ~ 69	AFP-20	36	22	9	39

续表 1

纳入研究	国家/地区	例数	年龄 (岁)	筛查方式 (ng/mL) *	真阳性 (例)	假阳性 (例)	假阴性 (例)	真阴性 (例)
杨健2013 ^[27]	中国	269	-	AFP-20	48	13	27	181
Singal 2012 ^[28]	美国	442	24 ~ 82	AFP+US	37	67	4	334
王洁2012 ^[29]	中国	245	38 ~ 70	AFP-20	27	21	9	188
袁明生2012 ^[30]	中国	120	30 ~ 76	AFP-20	36	3	4	77
Yu 2011 ^[31]	美国	638	-	US	180	11	158	281
Marrero 2009 ^[32]	美国	836	-	AFP-20	249	42	170	375
Sterling 2009 ^[33]	美国	372	40 ~ 70	AFP-20	74	73	47	178
陈红涛2009 ^[34]	中国	150	20 ~ 73	AFP-400	30	21	20	79
程磊2009 ^[35]	中国	400	-	AFP-20	90	22	10	278
Lu 2008 ^[36]	中国台湾	3 242	≥ 40	US	77	60	42	3 063
Snowberger 2007 ^[37]	美国	239	17 ~ 72	AFP-20	115	11	71	42
Sterling 2007 ^[38]	美国	332	40 ~ 70	AFP-20	21	86	13	212
Paul 2007 ^[39]	印度	301	-	AFP-20	72	29	35	166
王鹏2007 ^[40]	中国	2 372	-	AFP-400	942	0	1 154	276
庞家宝2006 ^[41]	中国	638	26 ~ 81	AFP-20	29	60	12	537
				AFP-200	27	23	14	574
				AFP-400	23	18	18	579
武昌2005 ^[42]	中国	159	26 ~ 76	AFP-20	34	8	12	105
Mok 2004 ^[43]	中国香港	103	40 ~ 70	US	18	15	3	67
钟伟明2004 ^[44]	中国	621	-	AFP-20	175	40	48	358
左强2004 ^[45]	中国	185	-	AFP-20	51	15	27	92
吴彩兰2004 ^[46]	中国	269	29 ~ 78	AFP-20	62	4	18	185
Chen 2003 ^[47]	中国	1 070	30 ~ 59	AFP-20	32	197	8	833
秦耘2003 ^[48]	中国	414	-	AFP-20	67	36	9	302
曾祝伦2002 ^[49]	中国	264	24 ~ 78	AFP-20	42	25	14	183
包乐群2002 ^[50]	中国	443	-	AFP-20	258	9	99	77
张建准2002 ^[51]	中国	2 878	24 ~ 73	AFP-20	1 650	46	712	470
				AFP-200	1 226	12	1 136	504
王爱华2002 ^[52]	中国	628	-	AFP-20	307	94	98	129
				AFP-400	97	4	308	219
Tong 2001 ^[53]	美国	602	33 ~ 81	AFP-20	14	33	17	538
				US	31	11	0	560
宫奇林2000 ^[54]	中国	110	-	AFP-400	32	1	18	59
Zhang 1999 ^[55]	中国	20 243	35 ~ 59	AFP+US	47	104	4	20 088
				AFP-20	35	1 019	16	19 173
				US	43	609	8	19 583
Chalasani 1999 ^[56]	美国	285	-	AFP-20	17	35	10	223
				US	16	18	11	240
莫逸1999 ^[57]	中国	104	-	AFP-20	64	3	10	27
黄明元1996 ^[58]	中国	107	27 ~ 82	AFP-400	15	6	7	79
Sherman 1995 ^[59]	美国	538	>18	US	5	33	2	498
马曾辰1993 ^[60]	中国	1 016	-	AFP-20	657	5	177	177
				AFP-200	581	2	253	180

AFP 甲胎蛋白; US 肝脏超声; AFP-: 横线后为具体采用的截断值。

敏感度和特异度可达到 0.73[95%CI (0.71, 0.74)] 和 0.93[95%CI (0.93, 0.93)], 单独超声筛查灵敏度和特异度分别为 0.76[95%CI (0.70, 0.80)] 和 0.97[95%CI (0.97, 0.97)], AFP 20 ng/mL 合并超声筛查灵敏度和特异度提高至 0.97[95%CI (0.95, 0.98)] 和 0.98[95%CI (0.97, 0.98)], 这表明使用

AFP 20 ng/mL 合并超声筛查的诊断准确性更佳, 也更适合于中国人群的肝癌筛查。

2.6 发表偏倚

以诊断优势比为因变量, 1/有效样本容量的平方根[\sqrt{ESS}]为自变量, 采用 Stata 12.0 软件绘制漏斗图(图 3)。漏斗图结果表明不同截断值的

表 2 纳入研究的偏倚风险评价结果

纳入研究	偏倚风险				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
韩笑2017 ^[7]	低	低	不	低	低	低	低
卢伟强2017 ^[8]	低	低	低	不	低	低	低
Ungtrakul 2016 ^[9]	低	低	低	不	低	低	低
沈聪龙2016 ^[10]	低	低	低	低	低	低	低
宫英博2016 ^[11]	低	低	低	不	低	低	低
张雪2016 ^[12]	低	低	低	低	低	低	低
Raino 2015 ^[13]	低	低	低	低	低	低	低
Chang 2015 ^[14]	低	低	低	高	低	低	低
王甲甲2015 ^[15]	低	低	不	不	低	低	低
秦西平2015 ^[16]	不	低	低	不	高	低	低
刘首明2015 ^[17]	低	低	不	低	低	低	低
Sarwar 2014 ^[18]	低	低	低	不	低	低	低
朱陈2014 ^[19]	低	低	低	低	低	低	低
徐向勇2014 ^[20]	低	低	不	不	低	低	低
盛燕军2014 ^[21]	不	低	低	低	高	低	低
叶剑彪2014 ^[22]	低	低	低	不	低	低	低
杜刚2014 ^[23]	低	不	低	低	低	低	低
黄娅2013 ^[24]	低	低	不	不	低	低	低
王晓伟2013 ^[25]	低	不	不	低	低	高	低
袁林2013 ^[26]	不	低	低	低	低	低	低
杨健2013 ^[27]	不	低	低	不	低	低	低
Singal 2012 ^[28]	低	低	低	不	低	低	低
王洁2012 ^[29]	低	不	低	低	低	低	低
袁明生2012 ^[30]	低	低	低	低	低	低	低
Yu 2011 ^[31]	低	低	低	不	低	低	低
Marrero 2009 ^[32]	低	低	低	低	低	低	低
Sterling 2009 ^[33]	低	低	低	低	低	低	低
陈红涛2009 ^[34]	不	低	低	低	高	低	低
程磊2009 ^[35]	低	不	低	不	低	低	低
Lu 2008 ^[36]	低	低	低	低	低	低	低
Snowberger 2007 ^[37]	不	低	低	低	低	低	低
Sterling 2007 ^[38]	低	低	低	不	低	低	低
Paul 2007 ^[39]	低	低	低	低	低	低	低
王鹏2007 ^[40]	低	低	低	高	低	低	低
庞家宝2006 ^[41]	低	低	不	不	低	低	低
武昌2005 ^[42]	不	低	低	不	低	低	低
Mok 2004 ^[43]	低	低	低	低	低	低	低
钟伟明2004 ^[44]	低	低	低	不	低	低	低
左强2004 ^[45]	低	低	不	低	低	低	低
吴彩兰2004 ^[46]	不	低	低	不	低	低	低
Chen 2003 ^[47]	低	低	低	高	低	低	低
秦耘2003 ^[48]	低	低	不	不	低	低	低
曾祝伦2002 ^[49]	低	不	低	不	低	高	低
包乐群2002 ^[50]	低	低	低	低	低	低	低
张建准2002 ^[51]	低	低	低	高	低	低	低
王爱华2002 ^[52]	低	低	低	不	低	低	低
Tong 2001 ^[53]	低	低	低	高	低	低	低
宫奇林2000 ^[54]	不	低	低	低	高	低	低
Zhang 1999 ^[55]	低	低	不	低	低	低	低
Chalasanani 1999 ^[56]	低	低	低	低	低	低	低
莫逸1999 ^[57]	低	不	低	低	低	低	低
黄明元1996 ^[58]	低	低	低	不	低	低	低
Sherman 1995 ^[59]	低	不	低	低	低	低	低
马曾辰1993 ^[60]	低	低	不	不	低	低	低

低：低风险；高：高风险；不：不清楚。

表 3 肝癌筛查技术诊断价值的 Meta 分析结果

筛查方法	Sen (95%CI)	Spe (95%CI)	+LR (95%CI)	-LR (95%CI)	DOR (95%CI)
AFP-20	0.71 (0.70, 0.72)	0.92 (0.92, 0.93)	5.65 (4.37, 7.30)	0.35 (0.31, 0.39)	17.23 (12.26, 24.20)
AFP-200	0.57 (0.56, 0.59)	0.95 (0.94, 0.96)	13.24 (4.25, 41.22)	0.38 (0.29, 0.52)	33.79 (12.65, 90.24)
AFP-400	0.43 (0.41, 0.45)	0.95 (0.94, 0.96)	11.39 (4.01, 32.35)	0.49 (0.39, 0.62)	24.41 (9.23, 64.53)
超声筛查	0.65 (0.62, 0.69)	0.97 (0.97, 0.97)	16.48 (9.55, 28.42)	0.27 (0.18, 0.42)	64.54 (30.16, 138.11)
AFP-20 联合超声筛查	0.96 (0.94, 0.98)	0.96 (0.96, 0.96)	10.76 (2.62, 44.27)	0.07 (0.02, 0.22)	160.59 (31.61, 816.03)

AFP-: 横线后为具体采用的截断值。

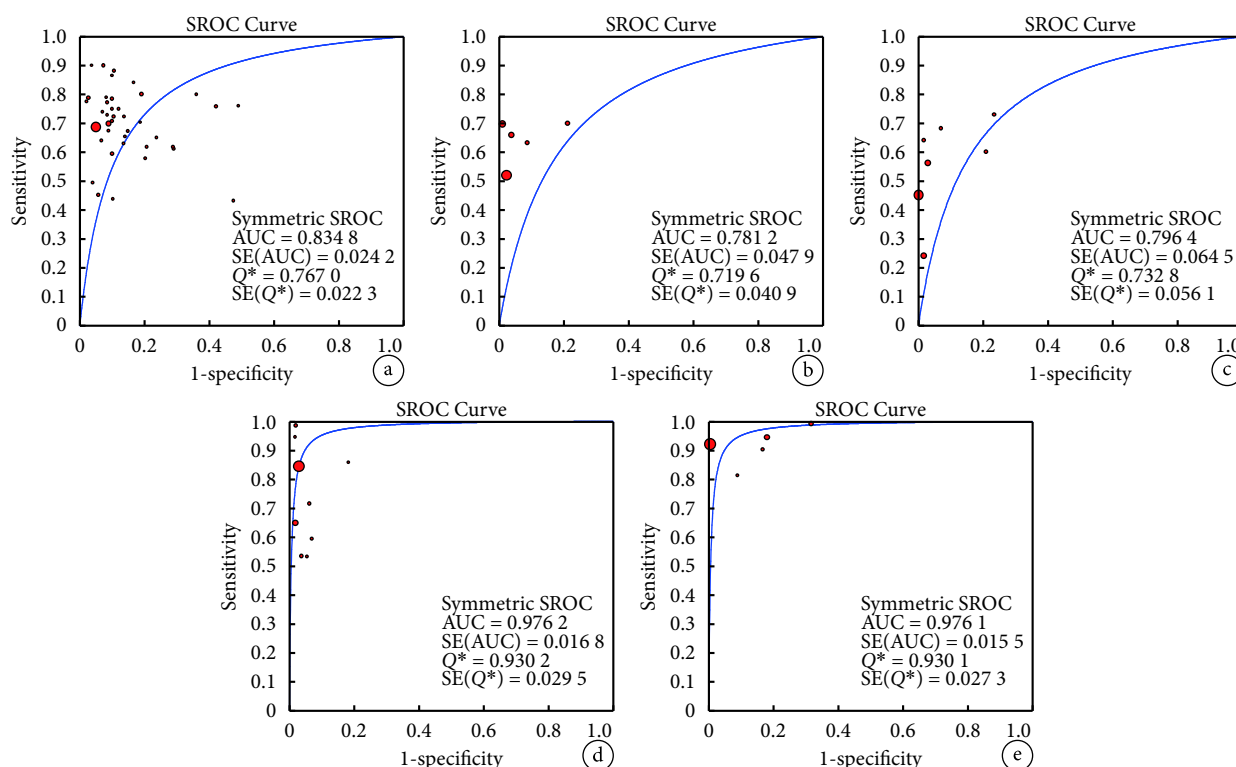


图 2 不同肝癌筛查技术 SROC 曲线图

2A. AFP 20 ng/mL 的 SROC 曲线; 2B. AFP 200 ng/mL 的 SROC 曲线; 2C. AFP 400 ng/mL 的 SROC 曲线; 2D. 单独肝脏超声筛查的 SROC 曲线; 2E. AFP 20 ng/mL 联合超声筛查的 SROC 曲线

单独甲胎蛋白筛查、单独肝脏超声筛查以及两者联合筛查的纳入研究均不存在发表偏倚 (P 均 >0.05)。

3 讨论

原发性肝癌起病隐匿, 预后极差, 严重影响健康。肝癌的早期筛查与诊断治疗可显著提高肝癌患者远期生存率, 降低病死率, 改善预后^[61]。AFP 与肝脏超声检查是国内外关于肝癌筛查报道中最常用的两种技术^[62, 63]。本研究通过 Meta 分析系统评价了不同肝癌筛查技术的诊断价值。

目前全球多家权威机构均指定 AFP 作为原发性肝癌的特异性肿瘤标志物之一, 并强调 AFP 检测以及连续观察其在体内的变化情况对于肝癌早期诊断具有重要临床价值, 但当采用不同 AFP 截断值时, 肝癌诊断的灵敏度和特异度均发生变化,

从而影响了 AFP 筛查肝癌的准确性^[64]。我们评价单独甲胎蛋白筛查价值时, 根据截断值 20 ng/mL、200 ng/mL、400 ng/mL 分三个亚组, 结果显示诊断截断值为 20 ng/mL 时, $Sen_{合并}$ 为 0.71 [95%CI (0.70, 0.72)], 显著高于其余两组, 但 $Spe_{合并}$ 0.92 [95%CI (0.92, 0.93)] 略低于其余两组, 可见 AFP 诊断的特异度随着截断值的升高而增高, 而灵敏度则呈现下降趋势, 这与徐建业^[65]等的报道结果一致。

随着肝癌诊断技术的不断进步, X 线计算机断层成像 (computed tomography, CT) 与磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 已成为临床诊断肝癌的常用影像技术^[66]。尽管超声检查在肝癌诊断方面的灵敏度低于 MRI 与 CT, 但超声检查具有操作方便、直观灵活、无创及检查费用低廉等优

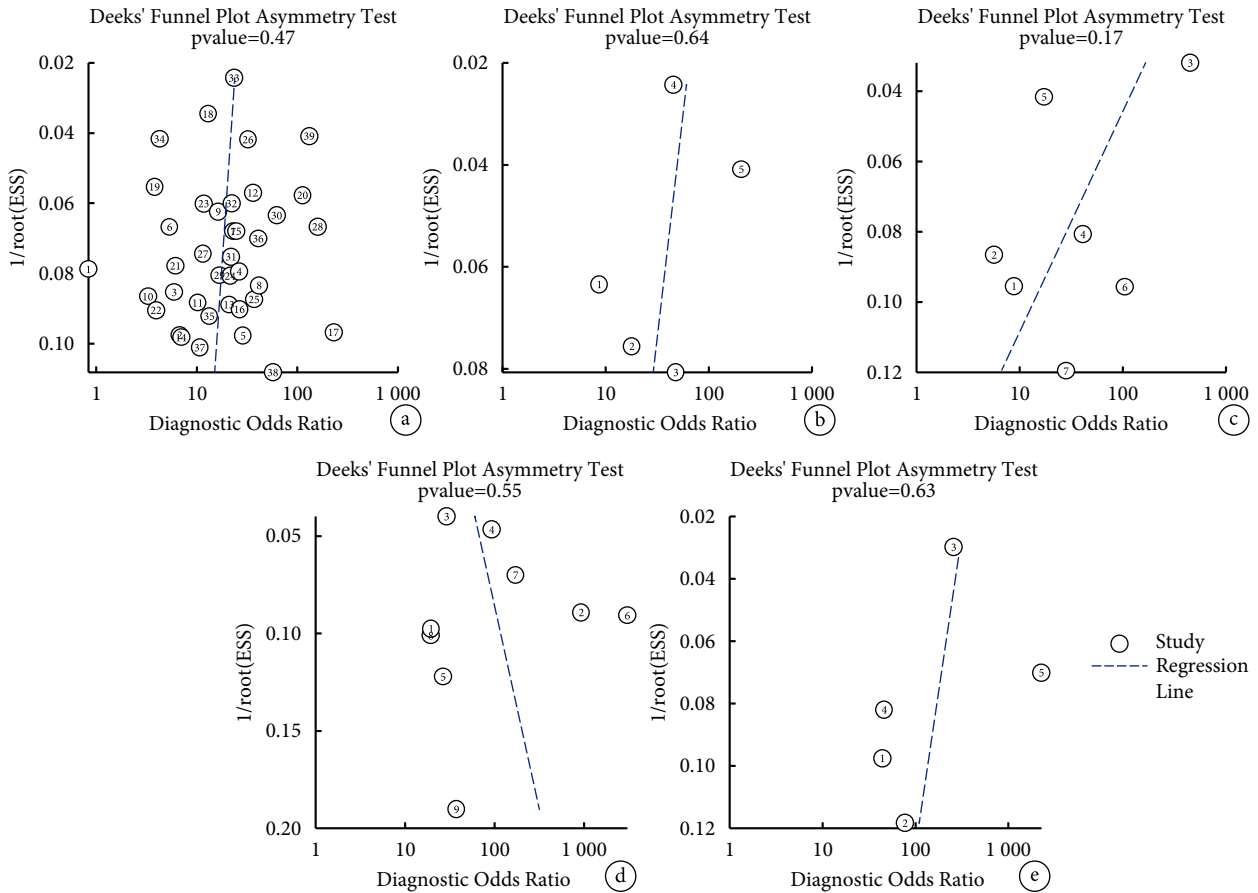


图 3 不同肝癌筛查技术的发表偏倚漏斗图

3A.单独 AFP 20 ng/mL 筛查; 3B.单独 AFP 200 ng/mL 筛查; 3C.单独 AFP 400 ng/mL 筛查; 3D.单独肝脏超声筛查; 3E.AFP 20 ng/mL 联合肝脏超声筛查

势^[67], 因此超声检查依旧是肝癌筛查中最常用的影像检查手段。本研究发现单独超声筛查 $Sen_{合并}$ 仅为 0.65 [95%CI (0.62, 0.69)], $Spe_{合并}$ 为 0.97 [95%CI (0.96, 0.97)], 且超声检查易受到检查医师的手法、经验以及细致程度的影响, 故单独采用超声检查敏感性较低且稳定性不佳, 我们认为其不能单独作为肝癌筛查的技术方法。

早期筛查与诊断对于肝癌的有效治疗和改善预后转归尤为重要, 目前临床常以影像学技术结合生物标志物检测的方法诊断肝癌^[68]。本研究发现 AFP20ng/mL 与肝脏超声联合筛查肝癌的 $Sen_{合并}$ 为 0.96 [95%CI (0.94, 0.98)], $Spe_{合并}$ 为 0.96 [95%CI (0.96, 0.96)], 综合考虑敏感性与特异度, AFP 与肝脏超声联合筛查技术的诊断效能更高; 基于中国人群的研究结果同样表明甲胎蛋白 20 ng/mL 与肝脏超声联合筛查能显著提升筛查灵敏度与特异度, 准确性更佳。但原发性肝癌诊疗规范^[69]认为血清 AFP 高于 400 ng/mL 时结合影像学特征时可对肝癌作出临床诊断, 故建议当血清 AFP 高于 20 ng/mL

时需要密切随访。

本研究局限性: ① 基于血清甲胎蛋白与肝脏超声联合筛查技术的纳入文献量偏少, 结果有待进一步研究进行验证; ② 尽管本研究进行了广泛检索, 纳入文献较多, 但以中文文献居多, 可能存在语言的发表偏倚; ③ 部分纳入研究的病例选择标准不清楚, 提示可能会存在病例选择偏倚。

综上所述, 建议对高危人群每半年进行一次血清甲胎蛋白和肝脏超声检查, 并考虑以 AFP 20 ng/mL 联合肝脏超声筛查作为原发性肝癌筛查标准, 对肝癌进行筛查和早期监测。

参考文献

- 1 Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and mortality worldwide: IARC cancer base No.11. Lyon, France: IARC Press, 2013. Available at: <http://globocan.iarc.fr>.
- 2 陈万青, 孙可欣, 郑荣寿, 等. 2014 年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析. 中国肿瘤, 2018, 27(1): 1-14.
- 3 陈建国, 张永辉, 朱健, 等. 启东肝癌的早诊早治及筛查效果评价. 启东肝癌的早诊早治及筛查效果评价. 中华肿瘤杂志, 2017,

- 39(12): 946-951.
- 4 Jin J, Zhang XY, Shi JL, *et al.* Application of AFP whole blood one-step rapid detection kit in screening for HCC in Qidong. *Am J Cancer Res*, 2017, 7(6): 1384-1388.
 - 5 Daniele B, Bencivenga A, Megna AS, *et al.* Alpha-fetoprotein and ultrasonography screening for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 2004, 127(5 Suppl 1): S108-S112.
 - 6 Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, *et al.* QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*, 2011, 158(8): 529-536.
 - 7 韩笑, 张喜平, 魏子姝. 甲胎蛋白、 α -L-岩藻糖苷酶、糖类抗原 199 在原发性肝癌早期筛查中的作用. *内蒙古医科大学学报*, 2017, 39(2): 124-127.
 - 8 卢伟强, 梁辉龙. B 超联合甲胎蛋白检查提高肝癌高危人群的筛查效果. *华夏医学*, 2017, 30(1): 70-73.
 - 9 Ungtrakul T, Mahidol C, Chun-on P, *et al.* Hepatocellular carcinoma screening and surveillance in 2293 chronic hepatitis B patients in an endemic area. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(34): 7806-7812.
 - 10 沈聪龙, 郑丽萍. 血清 PIVKA-II、AFP 联合检测在肝癌诊断中的应用. *中国现代医生*, 2016, 54(19): 21-23.
 - 11 宫英博, 李立文. 血清 AFP、AFU、GP73 及 SF 联合检测在原发性肝癌早期诊断中应用价值分析. *标记免疫分析与临床*, 2016, 23(6): 651-654.
 - 12 张雪, 刘文毅, 陈尘. 血清 3 项肿瘤标志物联合检测对原发性肝癌的诊断意义分析. *数理医药学杂志*, 2016, 29(8): 1148-1150.
 - 13 Rino AG, Maulana S, Irsan H, *et al.* Performance of alpha fetoprotein in combination with alpha-1-acid glycoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma among liver cirrhosis patients. *Acta Med Indones*, 2015, 47(3): 216-222.
 - 14 Chang TS, Wu YC, Tung SY, *et al.* Alpha-fetoprotein measurement benefits hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol*, 2015, 110(6): 836-844.
 - 15 王甲甲, 张娟, 钟佳伶, 等. AFP、GP73 及 TSGF 联合检测对原发性肝癌的诊断价值. *国际检验医学杂志*, 2015, 36(18): 2620-2621.
 - 16 秦西平, 程凤春. GP73 与 AFP 联合检测在原发性肝癌早期诊断中的价值. *山东医药*, 2015, 55(6): 69-70.
 - 17 刘首明, 夏慧, 夏清华, 等. 原发性肝癌 AFP、AFU、TSGF 及 SF 检测的意义. *现代诊断与治疗*, 2015, 26(8): 1836-1837.
 - 18 Sarwar S, Khan AA, Tarique S. Validity of alpha fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2014, 24(1): 18-22.
 - 19 朱陈, 孙源源, 金燕. 血清甲胎蛋白、 γ -谷氨酰转肽酶 II、高尔基体蛋白 73 检测在原发性肝癌早期诊断中的价值. *临床肝胆病杂志*, 2014, 30(10): 1064-1066.
 - 20 徐向勇, 刘显畅, 李正峰, 等. 高尔基体蛋白联合甲胎蛋白检测在原发性肝癌早期诊断中的价值. *中国医药导报*, 2014, 11(1): 83-85.
 - 21 盛燕军. 原发性肝癌患者血清 AFP、CEA、CA199 水平变化的特异度、敏感度分析. *浙江中医药大学学报*, 2014, 38(6): 746-748.
 - 22 叶剑彪, 周腾坚, 陈彩微. 血清 AFP、AFU、Hcy 和 TBA 联合检测在原发性肝癌诊断中的临床价值. *浙江实用医学*, 2014, 19(2): 98-100.
 - 23 杜刚. 三维超声造影增强显像在原发性肝癌筛查中的应用. *临床合理用药杂志*, 2014, 7(5): 107-108.
 - 24 黄娅, 张凤美, 范志娟, 等. 甲胎蛋白、异常凝血酶原联合检测在肝细胞肝癌诊断中的临床意义. *中国实验诊断学*, 2013, 17(5): 882-885.
 - 25 王晓伟, 赵詹东, 张勇. 肿瘤标志物在肝癌早期诊断中的联合应用. *河北医药*, 2013, 35(6): 821-822.
 - 26 袁林, 徐又先, 刘振. 血清 AFP、CG、SF 在原发性肝癌早期诊断和预后中的价值. *右江民族医学院学报*, 2013, 35(1): 3-5.
 - 27 杨健, 李强. 血 CEA、AFP、CA125、CA199 检测对肝癌的筛查价值. *中国医学创新*, 2013, 10(17): 86-87.
 - 28 Singal AG, Conjeevaram HS, Volk ML, *et al.* Effectiveness of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2012, 21(5): 793-799.
 - 29 王洁, 孟运, 汪茂荣. 血清 AFP、GGT-II 和 GGT 联合检测诊断原发性肝癌的价值探讨. *实用肝脏病杂志*, 2012, 15(6): 545-547.
 - 30 袁明生, 唐富英. 高尔基蛋白-73 和甲胎蛋白对原发性肝癌的诊断价值研究. *中国全科医学*, 2012, 15(36): 4169-4171.
 - 31 Yu NC, Chaudhari V, Raman SS, *et al.* CT and MRI improve detection of hepatocellular carcinoma, compared with ultrasound alone, in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2011, 9(2): 161-167.
 - 32 Marrero JA, Feng Z, Wang Y, *et al.* Alpha-fetoprotein, des-gamma carboxyprothrombin, and lectin-bound alpha-fetoprotein in early hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 2009, 137(1): 110-118.
 - 33 Sterling RK, Jeffers L, Gordon F, *et al.* Utility of lens culinaris agglutinin-reactive fraction of alpha-fetoprotein and des-gamma-carboxy prothrombin, alone or in combination, as biomarkers for hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2009, 7(1): 104-113.
 - 34 陈红涛, 张红雨, 钱明. 肝功能相关指标联合甲胎蛋白对原发性肝癌诊断的意义. *医药世界*, 2009, 11(2): 1-3.
 - 35 程磊, 孙海丰, 丁圣楠. 肿瘤标志物诊断原发性肝癌的价值研究. *现代医药卫生*, 2009, 25(1): 55-56.
 - 36 Lu SN, Wang JH, Chen PF, *et al.* Community-based mass ultrasonographic screening of hepatocellular carcinoma among thrombocytopenic adults. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2008, 17(7): 1813-1821.
 - 37 Snowberger N, Chinnakotla S, Lepe RM, *et al.* Alpha fetoprotein, ultrasound, computerized tomography and magnetic resonance imaging for detection of hepatocellular carcinoma in patients with advanced cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 26(9): 1187-1194.
 - 38 Sterling RK, Jeffers L, Gordon F, *et al.* Clinical utility of AFP-L3% measurement in North American patients with HCV-related cirrhosis. *Am J Gastroenterol*, 2007, 102(10): 2196-2205.
 - 39 Paul SB, Gulati MS, Sreenivas V, *et al.* Evaluating patients with cirrhosis for hepatocellular carcinoma: value of clinical symptomatology, imaging and alpha-fetoprotein. *Oncology*, 2007, 72(Suppl 1): 117-123.
 - 40 王鹏, 刘鲁明, 孟志强, 等. 2528 例原发性肝癌细针穿刺细胞学检查及其并发症. *中华肝脏病杂志*, 2007, 15(10): 758-762.
 - 41 庞家宝. 甲胎蛋白诊断原发性肝癌的局限性. *中国误诊学杂志*, 2006, 6(5): 875-876.
 - 42 武昌, 朱崇云, 李强. PHC 患者血清 AFP、AFU、SF 联合检测的意义. *临沂医学专科学校学报*, 2005, 27(4): 267-269.
 - 43 Mok TS, Yu SC, Lee C, *et al.* False-negative rate of abdominal sonography for detecting hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B and elevated serum alpha-fetoprotein levels. *AJR Am J Roentgenol*, 2004, 183(2): 453-458.
 - 44 钟伟明. 血清 AFP 与 AFU 联合检测诊断原发性肝癌的价值探

- 讨. 右江民族医学院学报, 2004, 26(1): 46-47.
- 45 左强, 张军一, 李爱民, 等. 组织多肽特异性抗原对原发性肝癌诊断作用的评价. 广东医学, 2004, 25(2): 148-150.
- 46 吴彩兰, 赵迁勋, 李彩霞. 5种肿瘤标志物检测的诊断意义. 现代医学, 2004, 32(1): 48-49.
- 47 Chen JG, Parkin DM, Chen QG, *et al.* Screening for liver cancer: results of a randomized controlled trial in Qidong, China. *J Med Screen*, 2003, 10(4): 204-209.
- 48 秦耘, 刘术军, 付光宇, 等. 化学发光法测定甲胎蛋白(AFP)的临床应用. 河南科学, 2003, 21(3): 367-369.
- 49 曾祝伦, 曾维群, 譙雅嘉. 肿瘤特异性生长因子和甲胎蛋白联合检测原发性肝癌的早期诊断价值. 重庆医学, 2002, 31(6): 496-497.
- 50 包乐群, 彭义梅, 陈新华, 等. 肿瘤相关物质与甲胎蛋白联合检测在原发性肝癌诊断中的应用. 肿瘤防治研究, 2002, 29(2): 114-115.
- 51 张建淮, 马曾辰, 王建营. 甲胎蛋白低浓度阳性肝细胞癌 424 例的诊断分析. 中华普通外科杂志, 2002, 17(9): 549-550.
- 52 王爱华, 王华梁, 方芳, 等. AFP 和 AFP 异质体对 405 例原发性肝癌的诊断价值探讨. 上海医学检验杂志, 2002, 17(2): 87-89.
- 53 Tong MJ, Blatt LM, Kao VW. Surveillance for hepatocellular carcinoma in patients with chronic viral hepatitis in the United States of America. *J Gastroenterol Hepatol*, 2001, 16(5): 553-559.
- 54 宫奇林, 林梅青, 石晓红, 等. 多项指标联合检测诊断原发性肝癌的研究. 肿瘤防治研究, 2000, 7(1): 34-36.
- 55 Zhang B, Yang B. Combined alpha fetoprotein testing and ultrasonography as a screening test for primary liver cancer. *J Med Screen*, 1999, 6(2): 108-110.
- 56 Chalasani N, Horlander JC, Said A, *et al.* Screening for hepatocellular carcinoma in patients with advanced cirrhosis. *Am J Gastroenterol*, 1999, 94(10): 2988-2993.
- 57 莫逸, 刘超, 何长青. 原发性肝癌患者的三种标记物联合检测的临床意义. 现代肿瘤医学, 1997, 5(1): 26-28.
- 58 黄明元, 朱澜. 多种肿瘤标志物联合检测的诊断意义. 铁道医学, 1996, 24(2): 90-91.
- 59 Sherman M, Peltekian KM, Lee C. Screening for hepatocellular carcinoma in chronic carriers of hepatitis B virus: incidence and prevalence of hepatocellular carcinoma in a north American urban population. *Hepatology*, 1995, 22(2): 432-438.
- 60 马曾辰, 杨秉辉, 汤钊猷, 等. 甲胎蛋白阳性肝细胞癌诊断标准的探讨. 中华消化杂志, 1993, 13: 286-288.
- 61 丁惠国. 重视原发性肝癌的规范化筛查与检测. 北京医学, 2013, 35(6): 409-411.
- 62 Singal A, Volk ML, Waljee A, *et al.* Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, 30(1): 37-47.
- 63 Tong MJ, Sun HE, Hsien C, *et al.* Surveillance for hepatocellular carcinoma improves survival in Asian-American patients with hepatitis B: results from a community-based clinic. *Dig Dis Sci*, 2010, 55(3): 826-835.
- 64 Feng D, Wang N, Hu J, *et al.* Surface markers of hepatocellular cancer stem cells and their clinical potential. *Neoplasm*, 2014, 61(5): 505-513.
- 65 徐建业, 林丁, 李伟道, 等. 甲胎蛋白诊断原发性肝癌准确性的系统评价. 中国循证医学杂志, 2009, 9(5): 525-530.
- 66 Di Martino M, De Filippis G, De Santis A, *et al.* Hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prospective comparison of US, CT and MR imaging. *Eur Radiol*, 2013, 23(4): 887-896.
- 67 Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V, *et al.* Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology*, 2011, 54(6): 1987-1997.
- 68 陆伦根. 原发性肝癌的早期筛查及诊断. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(7): 1257-1261.
- 69 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 原发性肝癌诊疗规范(2017年版). 临床肝胆病杂志, 2017, 33(8): 1419-1431.

收稿日期: 2018-02-26 修回日期: 2018-04-20

本文编辑: 樊斯斯