

Combined Detection of CA199, CA242 and CA50 in the Diagnosis for Pancreatic Cancer: A Meta Analysis

Huafeng Qiu¹, Yina Zhang¹, Ying Wang², Liya Kong^{3*}

¹The Second School of Clinical Medicine, Zhejiang Traditional Medicine University, Hangzhou Zhejiang

²International Education Institute, Zhejiang Traditional Medicine University, Hangzhou Zhejiang

³College of Basic Medicine, Zhejiang Traditional Medicine University, Hangzhou Zhejiang

Email: 1479782070@qq.com, *Kongliya2899@163.com

Received: Jun. 4th, 2018; accepted: Jun. 20th, 2018; published: Jun. 28th, 2018

Abstract

[Purpose] To evaluate the clinic value between the test of single tumor marker CA199 and the combined test of CA199, CA242 and CA50 in the early diagnosis for pancreatic cancer. [Methods] To collect and filtrate the papers in the databases, which compare the practicability of the early diagnosis between the single test (CA199) and the combined test (CA199, CA242 and CA50) in pancreatic cancer. The computer programs which are used to conduct the meta-analysis are Meta-Disc1.4, Stata14.0 and review manager5.3. [Results] In this study, there are 6 papers satisfying the inclusion criteria. Based on the statistic meta-analysis, the result of the test of single tumor marker CA199 is that the diagnostic odds ratio (*DOR*) is 16.19 [95%*CI* = (10.26, 25.5)], area undercurve of *SROC* curve (*AUC*) is 0.8889, *Q** of the tumor marker CA199 is 0.8196. By contrast, in the combined detection, the indices of *DOR*, *AUC*, *Q** of the markers CA199, CA242 and CA50 are 96.69 [95%*CI* = (22.98, 406.84)], 0.9832, 0.9434 respectively. As the result shows the statistic difference is obvious between the two methods (*Z* = 2.402, *P* = 0.015). [Conclusion] Compared with the single test of CA199, combined test of CA199, CA242 and CA50 is more valuable in the early diagnosis for pancreatic cancer.

Keywords

CA242, CA199, CA50, Pancreatic Cancer, Meta Analysis

联合检测CA199、CA242、CA50对胰腺癌诊断价值的Meta分析

邱华锋¹, 张伊娜¹, 王颖², 孔丽娅^{3*}

*通讯作者。

¹浙江中医药大学第二临床医学院, 浙江 杭州

²浙江中医药大学国际教育学院, 浙江 杭州

³浙江中医药大学基础医学院, 浙江 杭州

Email: 1479782070@qq.com, *Kongliya2899@163.com

收稿日期: 2018年6月4日; 录用日期: 2018年6月20日; 发布日期: 2018年6月28日

摘要

[研究目标]评估单独检测肿瘤标志物CA199和联合检测CA199, CA242, CA50在胰腺癌早期诊断中的临床价值。**[研究方法]**收集和筛选数据库中关于比较单独检测肿瘤标志物CA199和联合检测CA199, CA242, CA50对胰腺癌早期诊断实用性的相关文献。采用Meta-Disc1.4, Stata14.0, review manager5.3进行Meta分析。**[研究结果]**本次研究纳入文献共6篇。根据统计学Meta分析结果显示, 单独检测肿瘤标志物CA199的诊断比值比(DOR)、SROC曲线下面积(AUC)和Q指数分别为16.19 [95%CI = (10.26, 25.5)], 0.8889, 0.8196。联合检测三种标志物CA199, CA242, CA50的DOR、AUC和Q指数分别为96.69 [95%CI = (22.98, 406.84)], 0.9832, 0.9434。结果显示两种检测方式的比较差异具有统计学上的意义(Z = 2.402, P = 0.015)。**[研究结论]**和单独检测CA199相比, 联合检测CA199, CA242, CA50对于胰腺癌的早期诊断更有意义。

关键词

糖类抗原199, 糖类抗原242, 糖类抗原50, 胰腺癌, Meta分析

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

根据中国肿瘤登记中心的最新统计结果显示[1][2], 我国男性胰腺癌发病率在肿瘤中位于第8位, 死亡率为第6位, 且目前胰腺癌的发病率和死亡率处于上升态势。胰腺癌早期疗效好, 切除率达90%以上, 术后病人5年生存率为70%~100% [3], 对于中、晚期胰腺癌, 目前尚无有效的临床治疗方案, 其5年生存率不足5% [4]。如若能通过临床方法提高胰腺癌早期检出率, 将会使胰腺癌患者受益匪浅, 但是由于胰腺癌发病部位相对比较隐匿, 缺乏典型早期临床表现, 胰腺癌相关肿瘤标志物诊断价值不高, 使得胰腺癌早期发现困难, 因此如何提升胰腺癌的二级预防能力是当前热点。随着医学的快速发展和检验技术的深入研究, 肿瘤相关标志物在临床用于诊断的研究也取得了较大的进展, 涌现了一大批相关标志物和应用策略[5]。但单项检测的实际效果并不理想, 临床上为了提高诊断真实性常常采用两种及以上的肿瘤标志物联合检测的策略, CA199, CA242, CA50是近年来受关注的胰腺癌相关标记物, 在尹莉莉[6]研究中发现CA199, CA50联合检测可以提高早期胰腺癌的诊断价值, 魏善和[7]在研究中指出CA199和CA242对胰腺癌患者的术前诊断、动态监控及判断预后等方面价值较高, 而标记物CA50在对预期疗效方面临床意义较大。联合检测较单一检测对胰腺癌的临床诊断和疗效观察价值更高。大多数胰腺癌患者血清中CA199的浓度会升高, 但是仍有部分患者血清中只显示CA50水平升高而CA199正常或轻度波动; CA242在胰腺癌的异常增殖细胞中含量升高。目前已有采用单项CA199或联合检测CA199, CA242, CA50进

行胰腺癌早期筛查与诊断的报道。本研究将收集国内外常用数据库中公开发表的关于胰腺癌诊断中单独检测 CA199 和联合检测 CA199, CA242, CA50 的文献, 进行 meta 分析, 评价单独与联合检测诊断价值及临床实用性, 为胰腺癌的早期诊断提供证据。

2. 资料与方法

2.1. 检索策略

以中文检索词“CA199”、“CA242”、“CA50”、“胰腺癌”检索中国期刊全文数据库(CNKI)、维普中文科技期刊全文数据库(VIP)和万方数据知识服务平台(WanFang Data)。以英文检索词“pancreatic carcinoma”、“pancreatic cancer”、“CA199”、“CA242”、“CA50”检索 PubMed、CBM、The Cochrane Library。以 PubMed 数据库的检测策略为例, 检索策略见图 1。本次研究文献收集检索日期截至 2017 年 12 月。

2.2. 纳入和排除标准

纳入标准: ① 纳入研究中, 以病理学活检和(或)手术探查为胰腺癌金标准; ② 对象为胰腺癌患者和易误诊为胰腺癌的健康人和良性疾病者, 均不限定民族、年龄、性别; ③ 对照组为健康人和(或)胰腺良性病组, 健康组抽取自医院体检人群, 良性疾病包括各种胰腺炎症, 胰腺囊肿等; ④ 能直接获得或者通过统计学方法获得单独检测肿瘤标志物 CA199 及 CA199、CA242、CA50 三者联合检测试验的真阳性值(TP)、真阴性值(TN)、假阳性值(FP)、假阴性值(FN)等相应初始数据; ⑤ 中英文文献。

排除标准: ① 文摘、讲座、会议类文献; ② 病例组患者未经金标准证实或金标准不明以及不能通过相关渠道获知该试验中金标准的; ③ 文献经 QUADAS 评价[8]得分较低(<7 分)的研究报道; ④ 不能直接获得或者通过统计学方法获取完整数据资料的文献; ⑤ 经过临床治疗后的肿瘤标志物探讨的文献; ⑥ 重复文献。

2.3. 文献筛选与质量评价

由两名评价员分别根据上述的纳入标准和排除标准独立对数据库文献进行筛选, 如意见不统一时由

```
#1 pancreatic carcinoma [Title/Abstract]
#2 pancreatic carcinoma [MeSH Major Topic]
#3 pancreatic cancer [Title/Abstract]
#4 pancreatic cancer [MeSH Major Topic]
#5 pancreatic neoplasms [Title/Abstract]
#6 pancreatic neoplasms [MeSH/Major Topic]
#7 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
#8 CA199 [Title/Abstract]
#9 CA242 [Title/Abstract]
#10 CA50 [Title/Abstract]
#11 #7 AND #8 AND #9 AND #10
```

Figure 1. The Search strategy of Pubmed

图 1. PubMed 检索策略

两名评价员协商解决或经由第三方决定。经研究组共同认定符合纳入标准的研究统一用 QUADAS 工具进行质量评价。评价结果显示本次纳入的 6 篇文献质量较好。

2.4. 统计分析

采用诊断性试验的 Meta 分析方法进行评估[9]。本研究使用的统计软件包括：Review Manager 5.3 [10]、stata14、Meta-Disc 1.4 [11]。本次研究纳入的 6 篇文献，先做异质性检验，采用平面图和 Spearman 相关系数来研究统计学上的阈值效应，若 Spearman 系数 P 值小于 0.05，和(或)ROC 曲线呈现为“肩臂状”，则提示本次研究中的数据存在阈值效应。若存在阈值效应，则只作 SROC 曲线平面图和计算 Q 指数。如果异质性是由非阈值效应引起且 $I^2 < 50\%$ ，则进行 Meta 回归分析，探讨数据异质性的来源，若由非阈值效应引起的统计学异质性较大($I^2 > 50\%$)，那么观察是否存在同质的亚组，进行亚组内合并分析。再根据异质性检验结果选择固定效应模型或随机效应模型进行合并分析，计算各研究的合并值，包括：灵敏度 (SEN)，特异性 (SPE)，诊断优势比 (DOR)，受试者特征曲线 (SROC) 面积 (AUC) 和 Q 指数的诊断。最后通过 stata14 软件绘制漏斗图，分析计算潜在的发表偏倚。本次实验中认为 $P < 0.05$ 有统计学意义。

3. 结果

3.1. 筛选结果

根据研究规划的检索策略，在各个中英文数据库初步检索到共 215 篇文献。在阅读文献题目和摘要后，删除明显与本次研究无关或与上述纳入标准不相符的文献，剩余 160 篇文献。再由 2 名系统评价员据规定的纳入和排除标准分别阅读全文进行筛选，删除与胰腺癌无关、非诊断性试验、经治疗干预后的肿瘤标志物探讨的文献及文摘、讲座、会议类文献，剩余文献 103 篇。然后对剩余文献进行初步资料提取时，删除没有金标准，资料不完整或有错误的文献，剩余文献 37 篇，接着删除无法直接或计算获得 TP、FP、FN、TN 或其他评价数据的文献，剩余 9 篇，最后排除重复文献，最终纳入符合纳入标准和排除标准的文献 6 篇[12]-[17]。文献筛选流程及结果见图 2。

3.2. 纳入文献的特征

本次研究纳入的文章均为中文文献，文献发表时间在 2001~2016 年之间。6 篇文献中，研究对象中病例组均为胰腺癌患者，共 444 例；对照组为胰腺良性疾病患者和(或)来院体检的正常人群，共 486 例。纳入文献均提供胰腺癌诊断中单独检测 CA199 与 CA199、CA242、CA50 三项指标联合检测的灵敏度和特异度，三项指标的检测方法及其截断值。

3.3. 资料提取

资料提取：对纳入的 6 篇文献提取研究所需的信息包括：第一作者、检测方法、对照组人群分类、肿瘤标志物 CA199、CA242、CA50 的各项检测结果，记录于同一数据采集表(见表 1)。

3.4. 质量评价

3.4.1. QUADAS 评分

利用目前已经受到公认的 QUADAS 评分标准对纳入本次研究的 6 篇文献分别进行质量评价，该标准包含 14 个项目(见表 2)包括疾病谱组成、纳入标准、金标准、疾病进展偏倚等。每条项目都有各自相应的评分细则，根据评分细则 2 名系统评价员各自评价纳入文献的质量，如遇评价不一致时通过协商达成一致或交由第三方评价，14 个项目各自按“是”“不清楚”“否”进行评价。若达到项目细则规定要求

则评为“是”，以“√”表示，计1分；若不满足则评为“否”，以“×”表示，计-1分；若文献信息不全的则评为“不清”，以“？”表示，计0分。评价结果见表3。

3.4.2. 评估方法学质量

纳入研究采用Cochrane网软件RevMan 5.3中的诊断性试验评价工具QUADAS进行方法学质量评价(结果见图3和图4)。

3.5. Meta 分析结果

3.5.1. 异质性检验

1) 单独检测CA199

阈值效应分析：对6篇纳入研究的文献数据的精确估量用Meta-Disc软件分析显示，ROC平面曲线

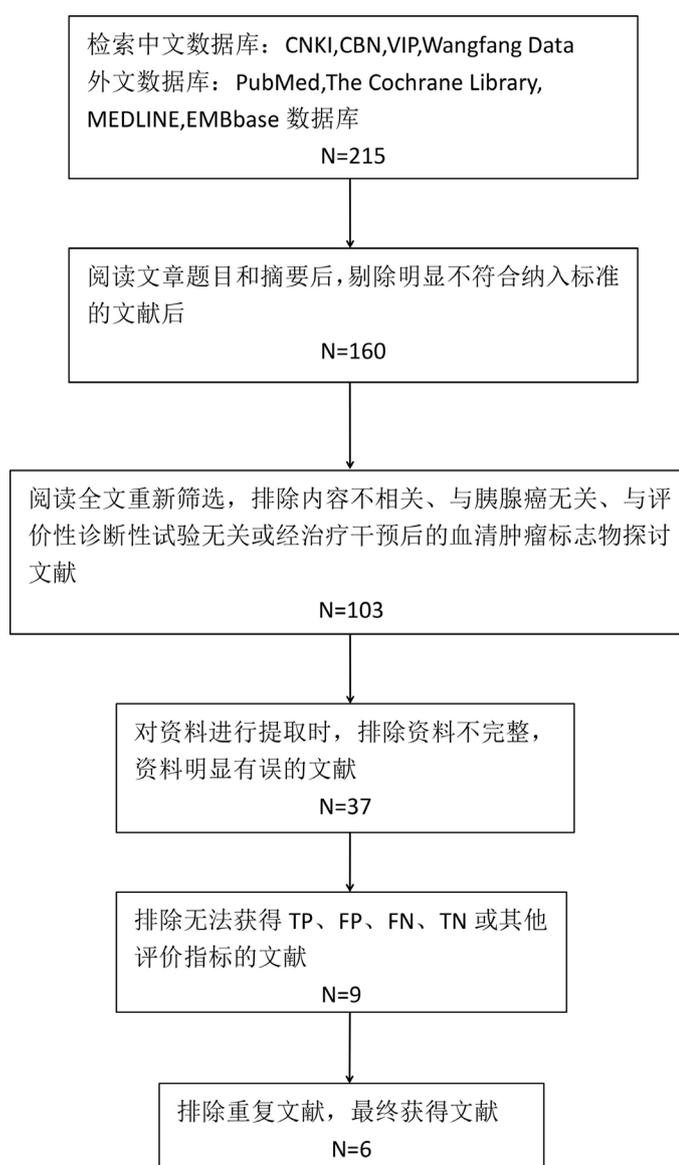


Figure 2. Studies flow diagram and result

图2. 文献筛选流程及结果

Table 1. Basic information of studies**表 1.** 文献基本资料

Study	Methods	Control group	CA199 a/b/c/d	CA242 a/b/c/d	CA50 a/b/c/d	Combined a/b/c/d
Yi [12]	CLIA	Normaland Benign	98/27/22/103	94/24/26/106	62/33/57/97	116/2/4/128
Zhao [13]	CLIA	Benign	48/16/11/48	44/10/15/54	37/20/22/44	55/27/4/37
Chen [14]	CLIA	Benign	84/8/17/81	79/11/22/78	75/13/26/76	98/16/3/73
Kong [15]	CLIA	Normal	60/18/14/42	52/24/22/36	41/22/33/38	65/15/9/45
Wang [16]	CILA +ELISA	Benign	34/6/8/16	31/7/11/15	31/6/11/16	37/6/5/16
Liu [17]	CLIA	Normal	39/12/9/36	3/11/14/37	25/13/23/35	46/1/2/47

Table 2. Assessment for diagnostic accuracy studies (QUADAS)**表 2.** QUADAS 文献质量评价

条目	内容
1	病例谱是否有易误诊病例?
2	纳入对象标准是否明确?
3	是否有明确金标准?
4	检测金标准和诊断性试验的间隔是否能确保不会出现疾病性质的变化?
5	样本是否均接受了金标准试验的检验?
6	所有病例是否都接受了相同的金标准试验的检验?
7	金标准试验与诊断性试验是否独立进行?
8	是否描述了足够清楚且可重复的诊断性试验的操作过程?
9	是否描述了足够清楚且可重复的金标准试验的操作过程?
10	是否在未知金标准结果的情况下进行诊断性试验的结果判读?
11	是否在未知诊断性试验结果的情况下进行金标准的结果判读?
12	判读结果时获得的资料与实际临床情况中可获得的资料是否一致?
13	对于难以解释或者是中间性结果是否做了相应报告?
14	是否解释了实验中中途退出研究的病例?

Table 3. The result of quality assessment**表 3.** 质量评价结果

条目	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	得分
Yi [6]	√	√	√	√	√	?	√	√	×	?	√	√	√	?	9
Zhao [7]	√	√	√	√	√	?	√	√	×	?	√	√	?	?	8
Chen [8]	√	√	√	√	√	×	√	√	×	√	√	√	√	√	10
Kong [9]	×	√	√	√	√	√	√	√	×	?	√	√	?	?	7
Wang [10]	√	√	√	√	√	√	√	√	×	?	√	√	?	?	9
Liu [11]	√	?	√	√	√	?	√	√	×	?	√	√	?	?	7

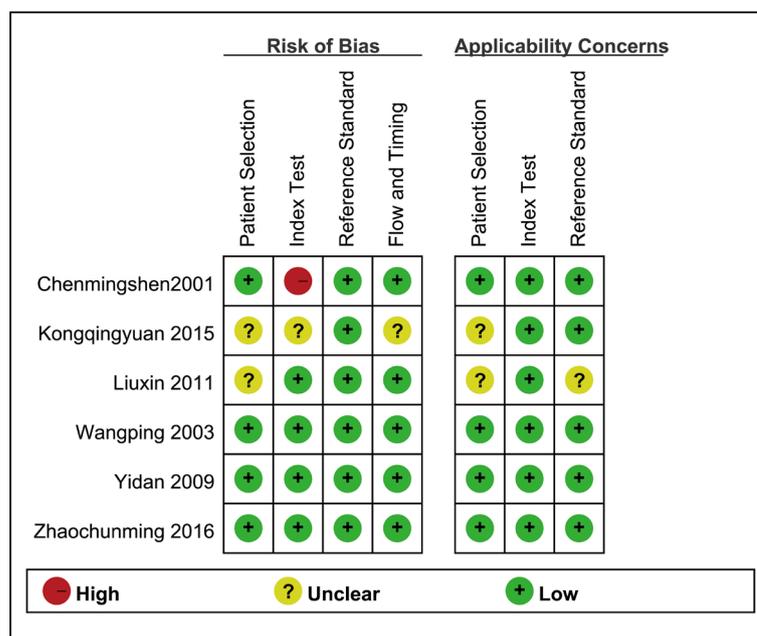


Figure 3. Methodological quality summary
图 3. 质量评价结果总结图

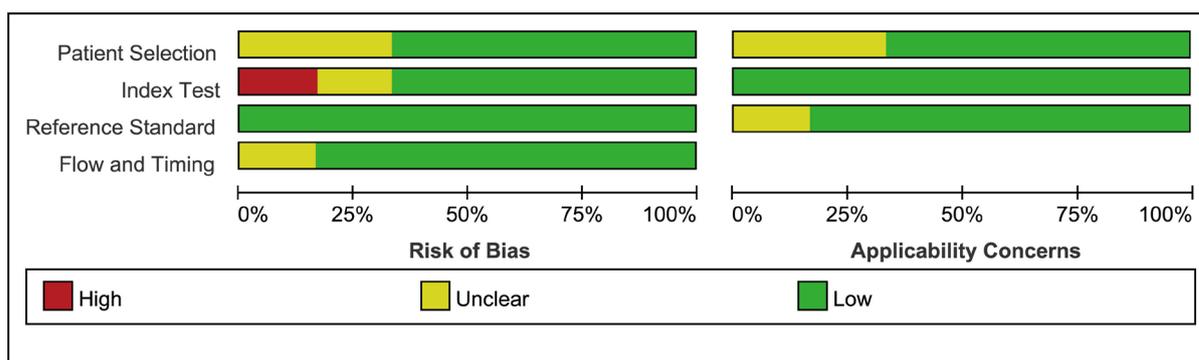


Figure 4. Methodological quality graph
图 4. 质量评价结果条例图

不呈“肩臂状”，Spearman 相关系数为 -0.928 ， $P = 0.008$ ，说明数据之间存在阈值效应，故采用 SROC 曲线，AUC 和 Q 指数分析。绘制 Deek's 漏斗图，回归线显示双侧对称， $P = 0.36$ ，提示纳入的研究其发表偏倚不明显(见图 5)。

2) 联合检测 CA199、CA242、CA50

阈值效应分析:对 6 篇纳入研究的文献数据的精确估量用 Meta-Disc 软件分析显示 ROC 平面不呈“肩臂状”，Spearman 相关系数为 -0.600 ， $P = 0.208$ ，提示不存在阈值效应引起的异质性。非阈值效应分析:分析合并的 DOR 与各个研究的 DOR 是否沿同一直线分布，绘制 DOR 森林图(图 8)，显示数据排列不沿同一直线，并计算 Cochran-Q 为 30.62， $P = 0.0000$ ，提示本研究可能存在由于非阈值效应引起的异质性。用 meta 回归方法，探讨非阈值效应的影响程度，将数据按检测方法、对照组类型等进行评估，根据 P 值的大小，逐个剔除，发现上述效应量与异质性在统计学上均无意义(P 均 > 0.05)，提示数据之间不存在因非阈值效应引起的异质性。绘制 Deek's 漏斗图，回归线显示双侧对称， $P = 0.25$ ，显示纳入研究的发表偏倚不明显(见图 6)。

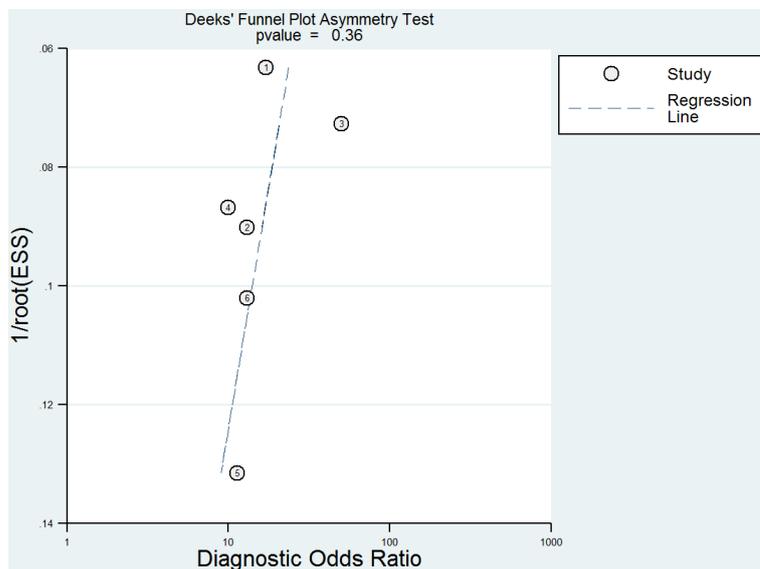


Figure 5. The Deek funnel plot of CA199 alone detection

图 5. 单独检测 CA199 Deek's 漏斗图

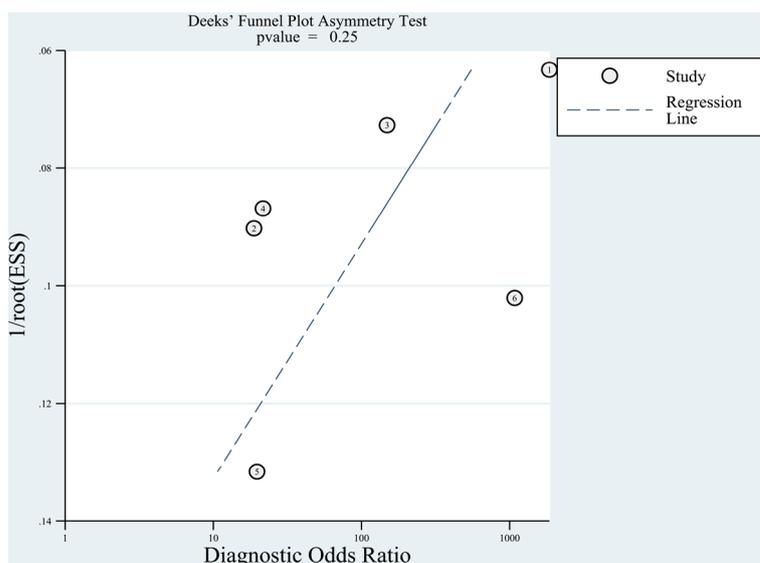


Figure 6. The Deek funnel plot of combination detection of CA199, CA242 and CA50

图 6. 联合检测 CA199, CA242, CA50 Deek's 漏斗图

3.5.2. 合并分析

单独检测 CA199, 拟合并绘制 SROC 曲线(如图 7), 同时得到 $AUC = 0.8889$, Q 指数 = 0.8196。联合检测血清肿瘤标志物 CA199、CA242、CA50, 拟合并绘制 SROC 曲线(如图 8), 同时得到 $AUC = 0.9832$, Q 指数 = 0.9434。

3.5.3. DOR 值的计算

单独检测 CA199, 计算 $DOR Cochran-Q = 8.29$ ($P = 0.1408$), $I^2 = 39.7\%$, 因此该数据选用固定效应模型 DOR 合并 = 16.19 [$95\%CI = (10.26, 25.5)$] (如图 9)。联合检测血清肿瘤标志物 CA199、CA242、CA50,

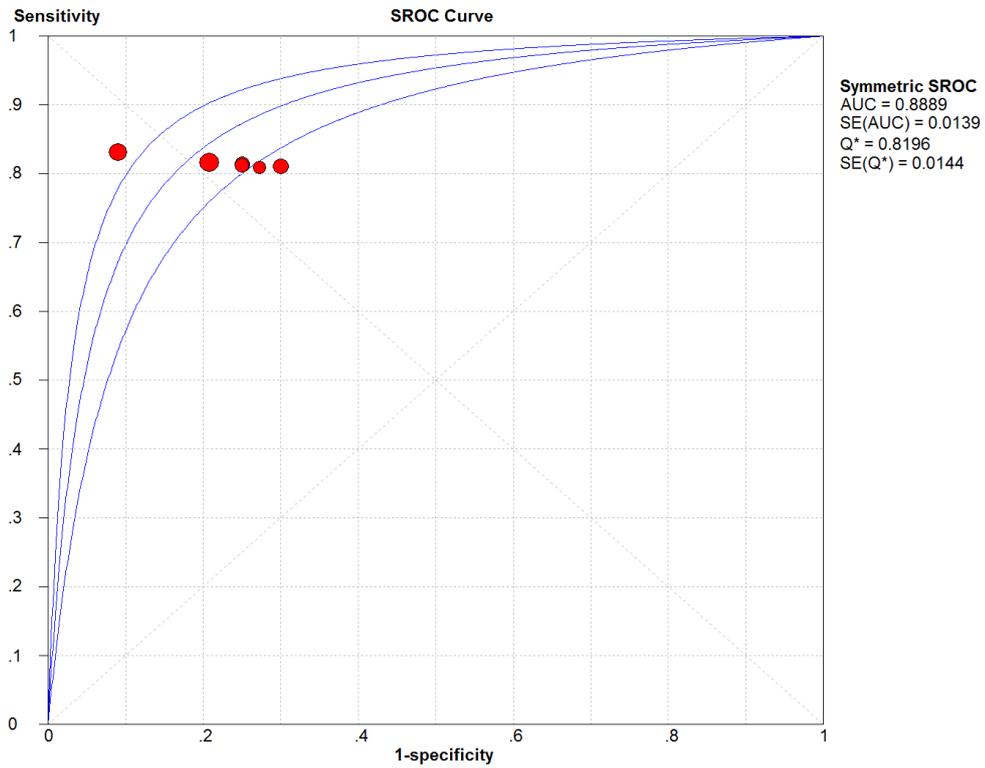


Figure 7. The curve SROC of independently detection of CA199
图 7. 单独检测 CA199 的 SROC 曲线

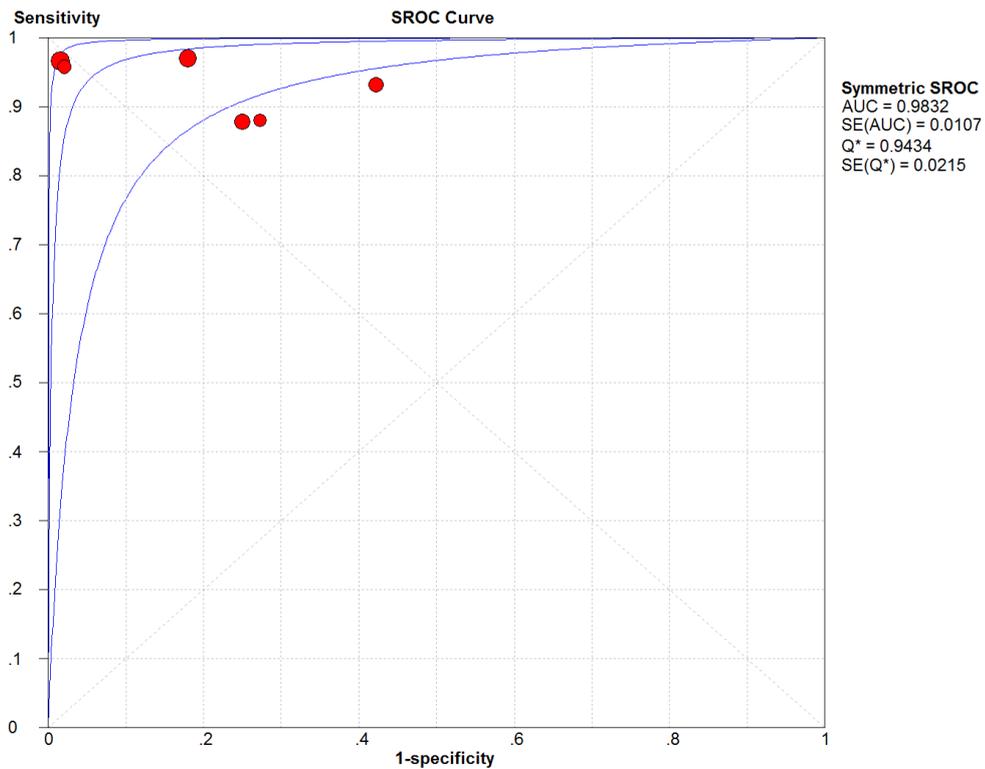


Figure 8. The curve SROC of combined detection of CA199, CA242 and CA50
图 8. 联合检测 CA199, CA242, CA50 的 SROC 曲线

计算 DOR $Cochran-Q = 34.55$ ($P = 0.000$), $I^2 = 85.5\%$, 因此该数据选用随机效应模型 DOR 合并 = 96.69 [95%CI = (22.98, 406.84)] (如图 10)。

3.5.4. 联合检测 CA199、CA242、CA50, 计算敏感度及特异度

Sen $Chi-squared = 10.12$ ($P = 0.0720$), $I^2 = 50.6\%$, 因此该数据选用随机效应模型。 Sen 合并 = 0.94 [95%CI (0.91, 0.96)] (图 11 所示); Spe $Chi-squared = 71.55$ ($P = 0.000$), $I^2 = 93.0\%$, 因此使用随机效应模型 Spe 合并 = 0.84 [95%CI (0.80, 0.87)] (图 12 所示)

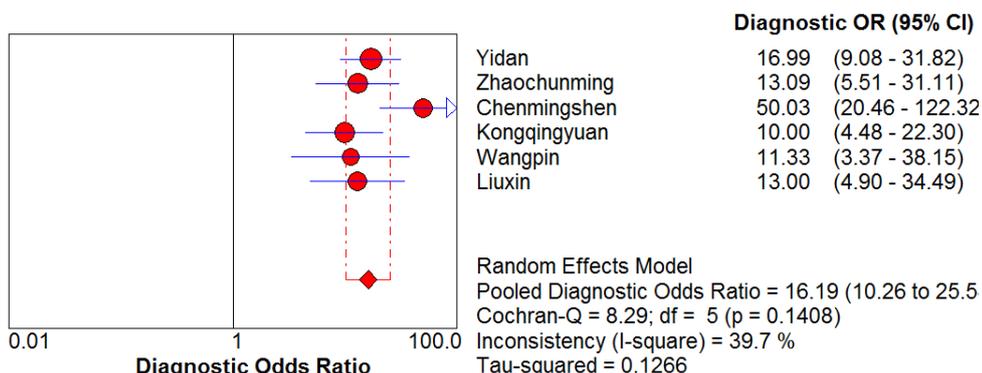


Figure 9. The DOR forest plot of independently detection of CA199

图 9. 单独检测 CA199 的 DOR 森林图

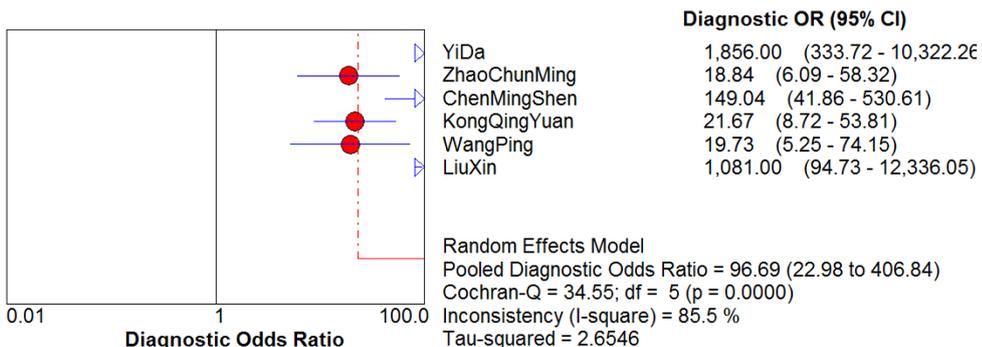


Figure 10. The DOR forest plot of combination detection of CA199, CA242 and CA50

图 10. 联合检测 CA199, CA242, CA50 的 DOR 森林图

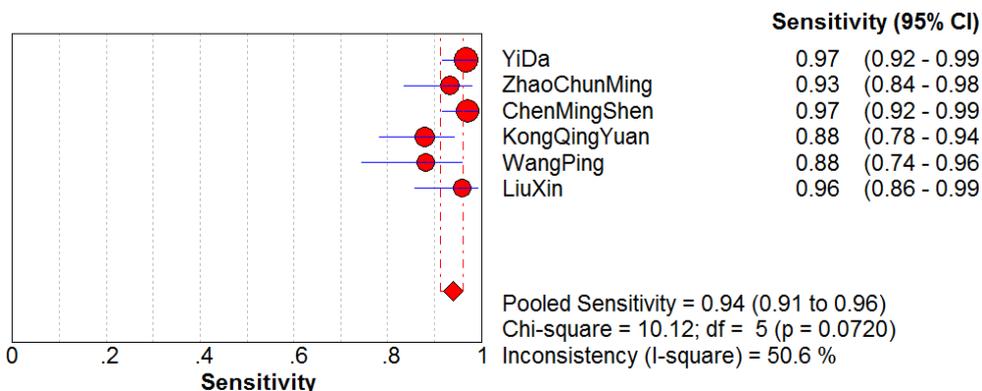


Figure 11. The Sensitivity forest plot of combination detection of CA199, CA242 and CA50

图 11. 联合检测 CA199, CA242, CA50 敏感度森林图

3.5.5. 联合检测 CA199、CA242、CA50，合并阳性似然比和阴性似然比

+LR $Chi\text{-squared} = 62.65$ ($P = 0.000$), $I^2 = 92.0\%$, 因此使用随机效应模型+LR 合并 = 6.46 [95%CI (2.79, 14.98)] (图 13 所示); -LR $Chi\text{-squared} = 15.79$ ($P = 0.0075$), $I^2 = 68.3\%$, 因此使用随机效应模型-LR 合并 = 0.08 [95%CI (0.04, 0.16)] (图 14 所示)。

3.6. 两种检测方法结果的比较

对比单独检测 CA199, 联合检测 CA199、CA242、CA50 的 SROC 曲线下的面积 AUC 上升了 0.0943,

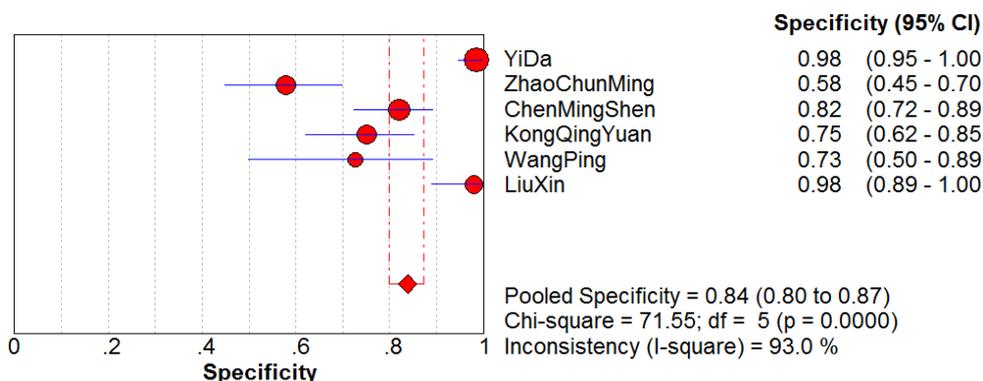


Figure 12. The specificity forest plot of combination detection of CA199, CA242 and CA50

图 12. 联合检测 CA199, CA242, CA50 特异度森林图

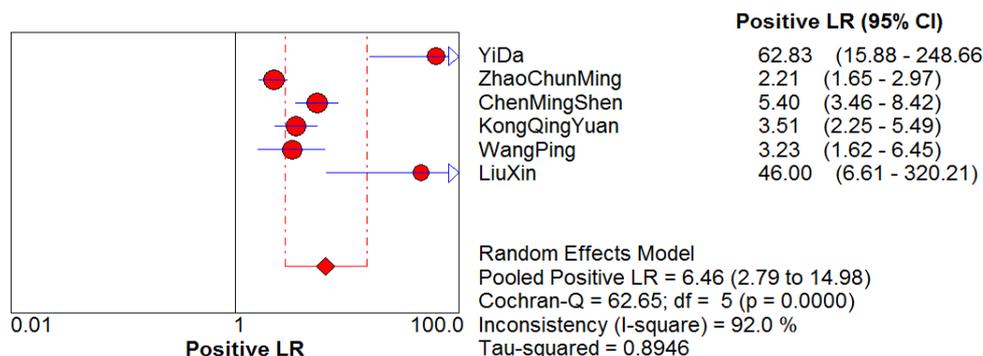


Figure 13. The +LR forest plot of combination detection of CA199, CA242 and CA50

图 13. 联合检测 CA199, CA242, CA50 阳性似然比森林图

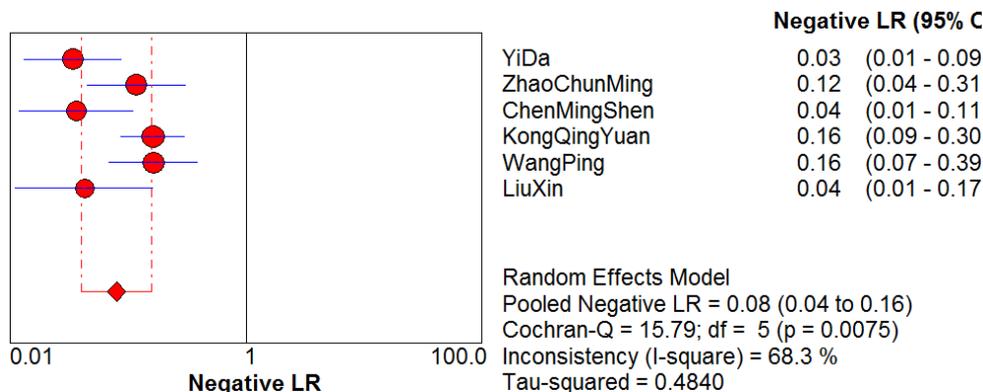


Figure 14. The sensitivity forest plot of combination detection of CA199, CA242 and CA50

图 14. 联合检测 CA199, CA242, CA50 敏感度森林图

DOR 值上升了 80.5 和 Q 指数上升了 0.1238, 结果提示 CA199、CA242、CA50 的联合检测策略临床价值较高, 更具有实用性。

4. 讨论

胰腺癌是目前临床比较常见的恶性度高的消化系统肿瘤, 其早期发现困难, 中晚期预后差, 而提高早期胰腺癌患者检出率是改善患者生存率的重要手段。

CA199 [18]是以单涎酸神经节甙脂为存在模式的血清中 IgG 的单克隆抗体, 是一种高分子的糖蛋白混合物, 其在血清中主要是以粘蛋白的模式存在。CA199 是目前首选胰腺癌肿瘤标志物, 其敏感性和特异性分别为 81.8%和 80.7%。有研究资料表明[19]-[25], CA199 阳性表达多见于进展期胰腺癌, 对于早期胰腺癌和癌前病变的敏感性很低。CA50 是一种只存在于正常人胰腺中的特殊的糖蛋白。大多数胰腺癌患者血清中 CA199 的浓度会升高, 但是仍有部分患者血清中只显示 CA50 水平升高而 CA199 正常或轻度波动; CA242 在胰腺癌的异常增殖细胞中含量升高, 相比于 CA199, CA242 的诊断灵敏度略低, 但其临床诊断正确率较 CA199 更优, 有力弥补 CA199 在临床辅助检查上的缺陷和不足。此外[26] [27] [28], 常见的用于胰腺癌研究的肿瘤标志物还有 CEA, 但其对多种消化道恶性肿瘤均有升高, 特异性不强; 而 PC-594 和 miR-492 则目前研究较少, 争议较大。

相关研究显示[12]-[17], 临床上联合检测 CA199、CA242、CA50 的检测策略中三种肿瘤标志物的相互补充和完善会明显提高早期胰腺癌确诊率。本研究的 Meta 分析表明, 联合检测 CA199、CA242、CA50 对胰腺癌的诊断 Sen 合并为 0.939 [95%CI (0.913, 0.960)], Spe 合并为 0.838 [95%CI (0.799, 0.872)], 差异具有统计学意义, 说明三种肿瘤标志物联合检测能增强癌症早期的诊出率。同时联合检测对于胰腺癌的临床诊断的 DOR = 96.689、AUC = 0.9832 和 Q = 0.9434, 较高的敏感度、特异度、AUC 值说明了联合检测在提高胰腺癌的诊断效能和准确率之外, 还具有较好的特异性, 因此联合检测在临床中可以作为在诊断时选择的合适的检测策略。本研究得出了+LR 合并为 6.465, 说明联合检测筛查胰腺癌正确判断阳性的概率是错误判断阳性概率的 6.465 倍, -LR 合并为 0.080, 提示筛检错误判断阴性的概率小, 因此临床上我们可将联合检测应用于胰腺癌的二级预防中, 早发现, 早诊断。本次实验中发现单独检测肿瘤标志物 CA199 有较大的阈值效应, 而当前统计学领域普遍支持相比加权总计敏感度和特异度, 采用统计学指标 SROC 和 AUC, 对于明显异质性的研究是更为可取的研究方法。上述 Meta 分析结果表明, 联合检测 CA199、CA242、CA50 的 DOR 是单独检测 CA199 的 5.97 倍(96.69/16.19), AUC 提高了 0.0943, Q 指数提高了 0.1238, 说明联合检测的检测策略在研究中的准确性较高, 有更大的使用价值。

为了降低对研究的可信度和有效性的影响, 本次研究收集的相关文献做到了最大程度的全面细致具体, 制定相应标准细致完善。但可能仍存在着不足: ① 没有涉及胰腺癌的全球公认的 TMN 分期分级。② 未做相应的灰色文献的检索, 而且只检索了中英文文献。③ 文献异质性的研究有所局限。④ 没有纳入无法直接获得或无法通过统计学方法获得完整信息的文献, 但这不影响结果的可靠性。⑤ 纳入的文献数量较少。

综上所述, 我们认为联合检测 CA199、CA242、CA50 在筛查和诊断胰腺癌上具有重要的临床应用价值。

基金项目

浙江省自然科学基金(LY14H270015)。

参考文献

[1] 段纪俊, 严亚琼, 杨念念, 等. 中国恶性肿瘤发病与死亡的国际比较分析[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2016,

- 8(7): 17-23.
- [2] 李慧超, 王宁, 郑荣寿, 等. 中国 2010 年胰腺癌发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2015, 24(3): 163-169.
- [3] 袁达, 郭俊超. 胰腺癌基础研究现状和展望[J]. 中华实验外科杂志, 2016, 33(1): 4-6.
- [4] 刘鹏飞, 张剑青. 循环 miRNAs 与胰腺癌早期诊断的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(4): 638-640.
- [5] Ottenhof, N.A., Dewilde, R.F., Maitra, A., *et al.* (2011) Molecular Characteristics of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Pathology Research International*, **27**, 1631-1643.
- [6] 尹莉莉, 杜叶平, 武春梅. 血清 CA50 与 CA199 联合检测在胰腺癌诊断中的意义[J]. 解放军医药杂志, 2013, 25(1): 31-32.
- [7] 魏善和, 郭琪, 王峰. 联合检测胰腺癌患者血清 CA199、CA242、CA50、CEA 的临床意义[J]. 黑龙江医药科学, 2012, 35(5): 40-41.
- [8] Whiting, P.F., Weswood, M.E., Rutjes, A.W.S., 等. QUADAS 评价: 一种用于诊断性研究的质量评价工具(修订版)[J]. 中国循证医学杂志, 2007, 7(7): 531-536.
- [9] 张俊, 徐志伟, 李克. 诊断性试验 Meta 分析的效应指标评价[J]. 中国循证医学杂志, 2013, 13(7): 890-895.
- [10] 曾宪涛, 李胜, 雷晋, 等. Review Manager 5 软件在诊断准确性试验的 Meta 分析中的应用[J]. 湖北医药学院学报, 2013, 32(1): 6-16.
- [11] 张天箭, 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): 97-100.
- [12] 易丹, 殷跃. CA19-9、CA242 和 CA50 联检对胰腺癌诊断的价值[J]. 放射免疫学杂志, 2009, 22(4): 328-330.
- [13] 赵春明, 崔诗晗, 王冰. 血清 CA19-9、CA242 和 CA50 在胰腺癌诊断中的应用[J]. 标记免疫分析与临床, 2016, 23(3): 306-308.
- [14] 陈名声, 李新华. 血清 CA19-9、CA242、CA50 水平检测对胰腺癌诊断的临床价值[J]. 第三军医大学学报, 2001, 23(A7): 39-40.
- [15] 孔庆元, 胡珂, 贺德. 血清 CA199、CA242 及 CA50 水平联合检测对胰腺癌诊断的价值[J]. 医学综述, 2015, 21(18): 3438-3439.
- [16] 王平, 崔天益, 吴健民, 等. 胰腺癌患者血清肿瘤标志物联合检测的意义[J]. 华中医学杂志, 2003(4): 229-230.
- [17] 刘馨, 徐军, 张涛. 肿瘤标志物 CA199、CA242 及 CA50 联合检测对胰腺癌早期诊断的价值[J]. 中国生化药物杂志, 2011, 32(4): 325-326+331.
- [18] Poruk, K.E., Gay, D.Z., Brown, K., *et al.* (2013) The Clinical Utility of CA19-9 in Pancreatic Adenocarcinoma: Diagnostic and Prognostic Updates. *Current Molecular Medicine*, **13**, 340-351.
- [19] 许宏敏, 张建东, 刘树业. 胰腺癌早期诊断的研究进展[J]. 继续医学教育, 2016(2): 113-115.
- [20] 陈廷玉, 付文广, 雷正明. 血清检查在胰腺癌早期诊断中的应用发展[J]. 中外医疗, 2014(6): 189-190.
- [21] 班副植, 黎荣能, 黄承乐, 等. 肿瘤标志物联合检测对胰腺癌诊断的临床意义[J]. 现代肿瘤医学, 2009, 17(12): 2380-2381.
- [22] Diane, M., Simeone Baoan, J., Mousumi, B., *et al.* (2010) CEACAM1, a Novel Serum Biomarker for Pancreatic Cancer. *Pancreas*, **34**, 436.
- [23] 李淑坤, 司雁菱, 高伟. 胰腺癌患者诊疗中 CA19-9 含量变化及其意义[J]. 华北煤炭医学院学报, 2009, 9(3): 229-300.
- [24] Tian, S.B., Yu, J.C., Kang, W.M., *et al.* (2014) Combined Detection of CEA, CA19-9, CA242 and CA50 in the Diagnosis and Prognosis of Resectable Gastric Cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **15**, 6295-6300. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.15.6295>
- [25] 严惟力, 刘兴党, 桂继琼, 孙旭. 胰腺癌肿瘤标志物临床价值系统评估[J]. 标记免疫分析与临床, 2014(2): 105-110.
- [26] Brody, J.R., Witkiewicz, A.K. and Yeo, C.J. (2011) The Past, Present, and Future of Biomarkers: A Need for Molecular Beacons for the Clinical Management of Pancreatic Cancer. *Advances in Surgery*, **45**, 301-321. <https://doi.org/10.1016/j.yasu.2011.04.002>
- [27] Ritchie, S.A., Chitou, B., Zheng, Q., *et al.* (2015) Pancreatic Cancer Serum Biomarker PC-594: Diagnostic Performance and Comparison to CA19-9. *World Journal of Gastroenterology*, **21**, 6604-6612.
- [28] Lin, M.S., Chen, W.C., Huang, J.X., *et al.* (2014) Aberrant Expression of microRNAs in Serum May Identify Individuals with Pancreatic Cancer. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, **7**, 5226-5234.

知网检索的两种方式：

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择：[ISSN]，输入期刊 ISSN：2161-8712，即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入，输入文章标题，即可查询

投稿请点击：<http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱：acm@hanspub.org