

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.14.014

文章编号: 1005-8982(2017)14-0066-05

胶质细胞原纤维酸性蛋白诊断 脑缺血性疾病的 Meta 分析*

熊维, 肖明跃, 张媚

(华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院 神经内科, 湖北 武汉 430014)

摘要:目的 通过 Meta 分析探讨胶质细胞原纤维酸性蛋白(GFAP)在鉴别脑出血(ICH)及缺血性脑卒中(IS)的诊断价值。**方法** 检索 Pubmed、Web of Science、Embase、万方中文科技期刊数据库、中国知网数据库,筛选有关 GFAP 对 ICH 和 IS 诊断的研究文献,检索时间均由建库至 2016 年 12 月 31 日。提取数据后计算合并敏感性、特异性、诊断比值比(DOR)、阳性似然比(PLR)、阴性似然比(NLR)及对应的 95%CI;异质性采用 I² 检验分析,绘制汇总受试者工作特征曲线,并计算曲线下面积(AUC)。采用 Stata 12.0 软件绘制漏斗图,评价纳入文献的发表性偏倚。采用 Metadisc 1.4 软件对数据进行分析。**结果** 纳入 9 篇文献,合计 1057 例。Meta 分析结果显示,GFAP 诊断汇总敏感性为 74%(68%~80%),汇总特异性为 91%(88%~93%),汇总 PLR 及 NLR 分别为 11.63 (4.75~28.50) 和 0.30 (0.17~0.51),DOR 的 95%CI:(21.51,106.40),AUC 为 0.9109。**结论** GFAP 对于鉴别 ICH 和 IS 有较高的诊断价值,值得临床推广应用。

关键词: 胶质细胞原纤维酸性蛋白;Meta 分析;脑出血

中图分类号: R743

文献标识码: A

Value of serum GFAP in differential diagnosis of intracerebral hemorrhage and ischemic stroke: a systematic review and Meta-analysis*

Wei Xiong, Ming-yue Xiao, Mei Zhang

(Department of Neurology, Wuhan Central Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430014, China)

Abstract: Objective To investigate the value of glial fibrillary acidic protein (GFAP) in the differential diagnosis of intracerebral hemorrhage (ICH) and ischemic stroke (IS). **Methods** Pubmed, Web of Science, Embase, Chinese Wanfan databases and CNKI were retrieved. Studies about GFAP for diagnosis of cerebral hemorrhage and ischemic stroke were included. The retrieval time was from the date of establishment of the databases until December 2016. Software Metadisc 1.4 was used to analyze data, and calculate SE, specific SP and DOR, likelihood ratio (LR), negative LR (NLR) and 95% CI. Heterogeneity was analyzed by I² test. The summary receiver-operating characteristic curve was drawn, and the AUC was calculated. The Stata 12.0 was used to test the publication bias. **Results** As a result, 9 articles involving 1,057 cases were included. Meta-analysis results showed that the total diagnostic sensitivity of GFAP was 74% (68%-80%), the total specificity was 91% (88%-93%), the total positive likelihood ratio and negative likelihood ratio were 11.63 (4.75-28.50), and 0.30 (0.17-0.51), 95% confidence interval of DOR was (21.51, 106.40), and AUC was 0.9109. **Conclusions** GFAP is a useful biomarker for identification of IS and ICH, and thus worthy of clinical popu-

收稿日期:2017-01-10

* 基金项目:湖北省卫计委课题(No:2014CFC1109)

[通信作者] 张媚, E-mail: meizwuhancentral@126.com; Tel: 027-65699875

larization and application.

Keywords: glial fibrillary acidic protein; Meta-analysis; intracerebral hemorrhage

脑出血(intracerebral hemorrhage, ICH)患者占有缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)的 8%~15%,而在亚洲地区发病率为 20%~30%^[1-2]。ICH 预后通常较差,患者如果未及时发现,通常在 1 年内死亡或大部分伴有神经功能缺陷^[3]。目前对于 ICH 的治疗措施远落后于 IS 的治疗。目前对于 ICH 和 IS 的鉴别诊断主要依赖 MRI,尽管 MRI 简便易操作,但是其诊断主要依赖于医师的临床经验^[4]。而且目前为止并无特异性诊断方法可以鉴别 ICH 和 IS。近些年来,临床上关于急性卒中的鉴别诊断取得很大进步,其中胶质细胞原纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)在众多诊断指标中是最有潜质^[5]。但是 GFAP 在鉴别诊断急性卒中和 ICH 中的诊断价值尚不明确,因此笔者通过检索近年来关于 GFAP 鉴别诊断脑卒中和 ICH 的研究,为临床诊断 ICH 和 IS 提供可靠依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略

以中文关键词脑卒中、GFAP,以及英文关键词 glial fibrillary acidic protein、intracerebral hemorrhage、ischemic stroke 检索 Pubmed、Web of Science、Embase、万方中文科技期刊数据库及中国知网数据库。检索时间均由建库至 2016 年 12 月 30 日,不限检索语言。

1.2 文献纳入标准

纳入标准:①国内外关于 GFAP 对鉴别急性卒中与 ICH 患者诊断价值的中文或英文研究;②金标准为 MRI 或 CT 或最终尸检确定为 ICH;③若有重复发表则选取最新发表的文献;④在 QUADAS 系统 >9 个“是”的文献。QUADAS 系统指标如下,1:病例谱是否包含其他易混淆病理;2:病例选择标准;3:金标准是否明确;4:各指标检测时间间隔是否足够短;5:金标准实验判断是否正确;6:金标准实验应用到所有受试者;7:金标准评价者和实验结果评价者是否分开评价;8:待评价实验是否可重复操作;9:金标准实验诊断判断结果是否在另一个判断者中重复出相同结果;10:实验的最终结果解读与金标准实验诊断结果是否分开并独立判断;11:金标准实验的结果判断是否先于实验结果出现前;12:当解释实验结果时可

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;13:是否出现异常的实验结果并解释;14:对退出实验的病例给出合理理由并注明退出时间。

1.3 排除标准

①动物实验;②会议摘要等数据类型不全的文献;③并未提供诊断数据的文献联系作者后仍不能获得;④样本量 <20 例,以至文献可信度较低。

1.4 文献筛选和资料提取

制定纳入标准后,设计提取数据表格,由 2 位培训合格的评价人员对纳入文献进行数据提取,意见不一致时讨论解决。资料提取的内容:第一作者姓以及发表年份、受试者所在国家、ICH 和 IS 患者数量、各研究诊断界值、金标准以及真阳性(true positive, TP)、假阳性(false positive, FP)、真阴性(true negative, TN)及假阴性(false negative, FN)。

1.5 统计学方法

采用 Stata 12.0 绘制发表偏移图,应用 Meta-disc 1.40 对最终数据进行 Meta 分析,检验是否存在阈值效应引起的异质性。合并效应量包括汇总敏感性、特异性、阳性似然比(positive likelihood ratio, PLR)、阴性似然比(negative likelihood ratio, NLR)和诊断比值比(diagnostic odds ratios, DOR)及 95%置信区间(confidence interval, CI)。同时应用 Meta-disc 1.40 软件绘制汇总受试者工作特征曲线(summary receiver operating characteristic curve, SROC), $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 检索结果

根据检索策略,初步检索到相关文献 189 篇,通过筛查标题及摘要,剔除重复文献,并通过阅读全文剔除不符合纳入标准的文献,最终纳入相关文献 9 篇,其中英文 9 篇,中文 0 篇,共纳入患者 1 057 例。见表 1、2。

2.2 Meta 分析结果

GFAP 诊断的分析结果,线性回归后得到 Deek's 漏斗图以评估发表偏倚,斜率结果表明无发表偏倚($P=0.477$)。同时应用 Meta-disc 1.40 软件进行阈值效应引起的异质性进行判断,结果显示无阈值效应($r=0.653, P=0.057$)。Meta 分析结果显示,GFAP 诊

表 1 纳入文献的一般情况

作者	时间	国家	样本量 / 例						诊断界值	金标准
			ICH	IS	TP	FP	FN	TN		
UNDEN 等 ^[6]	2009 年	瑞典	65	180	11	30	3	53	2.0 μg/L	CT
DVORAK 等 ^[6]	2009 年	德国	10	16	10	2	4	37	0.04 ng/ml	CT 或 MRI
FOERCH 等 ^[7]	2006 年	德国	39	163	33	2	9	91	1.5 μg/L	CT 或 MRI
FOERCH 等 ^[8]	2012 年	德国	42	93	33	6	6	160	2.9 ng/L	临床随访
LLOMBART 等 ^[9]	2016 年	西班牙	10	36	3	36	7	0	0.07 ng/ml	CT
LUGER 等 ^[10]	2016 年	德国	45	146	35	138	10	8	0.03 μg/L	CT 或 MRI
MONDELLO 等 ^[11]	2011 年	美国	6	24	6	1	0	23	0.33 ng/ml	CT
ROZANSKI 等 ^[12]	2016 年	德国	25	49	9	49	16	0	0.29 ng/ml	CT
XIONG 等 ^[13]	2015 年	中国	43	65	37	50	6	15	0.7 ng/ml	CT 或 MRI

表 2 纳入文献的 QUADAS 系统质量评价

作者	时间	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
UNDEN 等 ^[6]	2009 年	是	否	不清楚	是	否	不清楚	是	否	不清楚	是	否	不清楚	是	是
DVORAK 等 ^[6]	2009 年	是	是	是	不清楚	否	否	是	否	是	否	是	否	否	否
FOERCH 等 ^[7]	2006 年	不清楚	否	否	否	不清楚	否	不清楚	是	是	是	不清楚	是	是	不清楚
FOERCH 等 ^[8]	2012 年	不清楚	否	是	是	是	否	是	否	不清楚	是	不清楚	是	不清楚	是
LLOMBART 等 ^[9]	2016 年	是	否	不清楚	是	否	否	是	否	不清楚	是	否	是	不清楚	不清楚
LUGER 等 ^[10]	2016 年	是	是	是	是	否	不清楚	是	否	否	否	不清楚	不清楚	否	否
MONDELLO 等 ^[11]	2011 年	否	不清楚	否	否	否	是	否	是	是	是	是	否	不清楚	是
ROZANSKI 等 ^[12]	2016 年	否	否	不清楚	是	是	否	不清楚	否	是	否	是	否	否	否
XIONG 等 ^[13]	2015 年	是	是	是	不清楚	否	是	是	否	不清楚	是	不清楚	是	是	不清楚

断汇总敏感性为 74%(68% ~ 80%), 汇总特异性为 91%(88% ~ 93%), 汇总 PLR、NLR 分别为 11.63 (4.75 ~ 28.50)和 0.30(0.17 ~ 0.51), DOR 的 95%CI: (21.51, 106.40)。SROC 中 AUC 为 0.911。其中 GFAP

诊断 ICH 和 IS 的 Deek's 漏斗图并无发表偏移存在。Meta 回归分析探讨地域、纳入文献质量及金标准方式不是影响异质性的原因。见图 1 ~ 7。

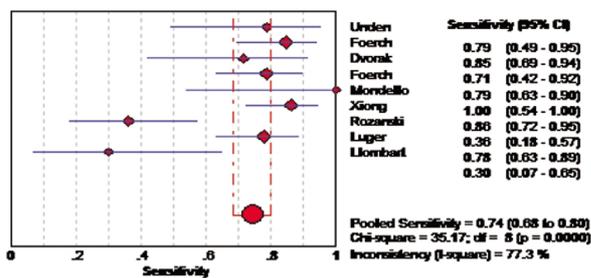


图 1 汇总敏感性森林图

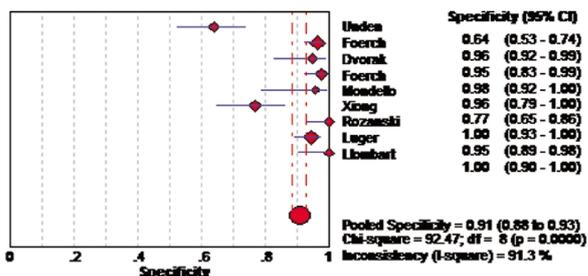


图 2 汇总特异性森林图

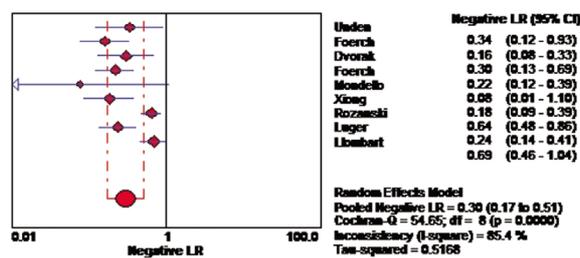


图 3 汇总 NLR 森林图

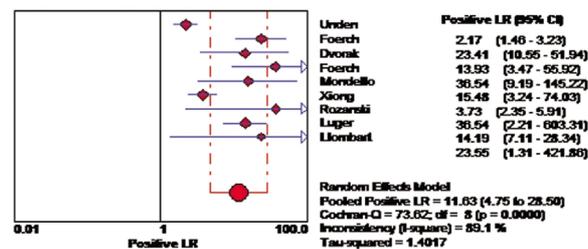


图 4 汇总 PLR 森林图

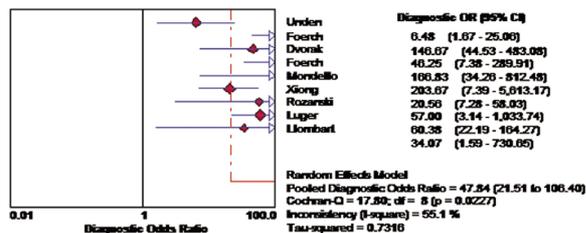


图 5 汇总诊断比值比森林图

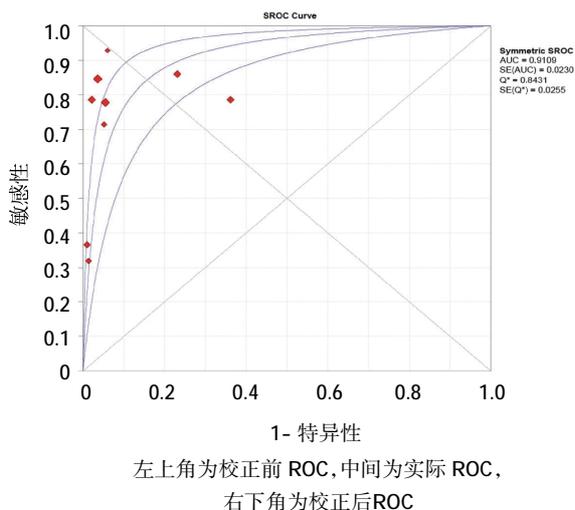


图 6 GFAP 在诊断 IS 和 ICH 中的 SROC 曲线

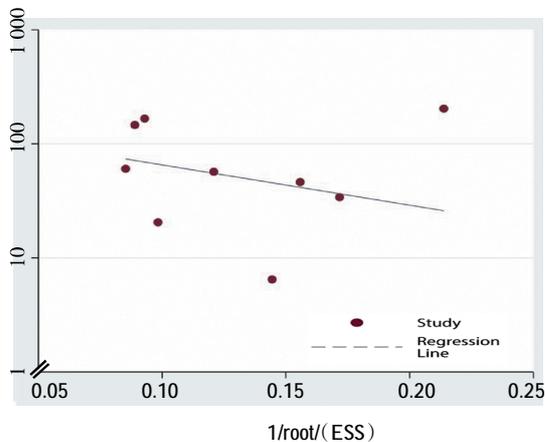


图 7 GFAP 诊断 ICH 和 IS 的 Deek's 漏斗图

3 讨论

GFAP 作为细胞骨架蛋白家族中的一份子,是一种胶质中间丝的主要蛋白质,是调节星形胶质细胞活性和形状的星形结构分子,为星形胶质细胞所独有。正常人血液中 GFAP 的含量非常低,但在急性卒中患者中,由于血脑屏障和星形胶质细胞的迅速破坏,导致早期 GFAP 迅速升高。有研究指出,GFAP 在脑卒中后 2~6 h 的 ICH 患者中明显升高,在 IS 患者中脑细胞及血脑屏障的完整性保存时间长,故

GFAP 升高并不明显。

本研究分析 9 篇关于 GFAP 鉴别诊断 ICH 和 IS 的文献,结果发现,与 CT 或 MRI 金标准比较,GFAP 鉴别诊断 ICH 和 IS 的汇总敏感性为 74%,特异性为 91%。但是纳入研究的诊断界值不同,可能原因是测量 GFAP 的试剂盒及测量方法各不相同,试剂盒的敏感性不同,导致最终的诊断界值不同。ZHANG 等^[14]通过纳入 5 篇文献得出 GFAP 的汇总敏感性为 81%,并且在急性卒中术后 1~6 h 是诊断的最佳时机。本 Meta 分析检索文献更全面,纳入更新的国外文献。本研究纳入文献存在明显的异质性,通过 Meta 回归分析,文献质量、地域及不同诊断标准并不是异质性的来源。故考虑可能为以下因素影响文献的异质性:①纳入文献的时间跨度大,期间影像技术的发展导致金标准的变化较大。②测定 GFAP 的方法不同可能导致异质性的产生。③出血的位置(大脑皮层或皮层下)对 GFAP 的释放是否有影响还不可知;另外患者合并有其他疾病时,如颅脑创伤或中枢神经其他疾病时,GFAP 浓度也会升高,因此如果患者合并有该疾病时诊断效能会降低^[15-16]。④不同性别及年龄可能对 GFAP 蛋白的表达产生影响,但是由于年龄性别无法单独分开,故无法进行亚组分析。

总之,GFAP 对鉴别 ICH 和 IS 有较高的诊断价值,值得临床推广应用,但基于纳入文献数量有限及临床异质性,需要更多研究进一步证实。

参 考 文 献:

- [1] FRONTIERA J A, RABINSTEIN A A. Intensive blood-pressure lowering in cerebral hemorrhage[J]. N Engl J Med, 2016, 375(23): DOI: 10.1056/NEJMc1613117.
- [2] KREITZER N, ADEOYE O. An update on surgical and medical management strategies for intracerebral hemorrhage [J]. Semin Neurol, 2013, 33(5): 462-467.
- [3] MOKIN M, KAN P, KASS-HOUT T, et al. Intracerebral hemorrhage secondary to intravenous and endovascular intraarterial revascularization therapies in acute ischemic stroke: an update on risk factors, predictors, and management [J]. Neurosurg Focus, 2012, 32(4): DOI: 10.3171/2012.1.FOCUS11352.
- [4] UNDEN J, STRANDBERG K, MALM J, et al. Explorative investigation of biomarkers of brain damage and coagulation system activation in clinical stroke differentiation[J]. J Neurol, 2009, 256(1): 72-77.
- [5] ENG L F, GHIRNIKAR R S, LEE Y L. Glial fibrillary acidic protein: GFAP-thirty-one years (1969-2000)[J]. Neurochem Res, 2000, 25(10): 1439-1451.

- [6] DVORAK F, HABERER I, SITZER M, et al. Characterisation of the diagnostic window of serum glial fibrillary acidic protein for the differentiation of intracerebral haemorrhage and ischaemic stroke[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2009, 27(1): 37-41.
- [7] FOERCH C, CURDT I, YAN B, et al. Serum glial fibrillary acidic protein as a biomarker for intracerebral haemorrhage in patients with acute stroke [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006, 77(2): 181-184.
- [8] FOERCH C, NIESSNER M, BACK T, et al. Diagnostic accuracy of plasma glial fibrillary acidic protein for differentiating intracerebral hemorrhage and cerebral ischemia in patients with symptoms of acute stroke[J]. *Clin Chem*, 2012, 58(1): 237-245.
- [9] LLOMBART V, GARCIA-BERROCOSO T, BUSTAMANTE A, et al. Plasmatic retinol-binding protein 4 and glial fibrillary acidic protein as biomarkers to differentiate ischemic stroke and intracerebral hemorrhage[J]. *J Neurochem*, 2016, 136(2): 416-424.
- [10] LUGER S, WITSCH J, DIETZ A, et al. Glial fibrillary acidic protein serum levels distinguish between intracerebral hemorrhage and cerebral ischemia in the early phase of stroke[J]. *Clin Chem*, 2016, 63(1): 377-385.
- [11] MONDELLO S, JEROMIN A, STREETER J, et al. Glial fibrillary acidic protein, a sensitive and specific marker in serum for the identification of intracerebral hemorrhage in acute stroke patients: results of improved assay performance [J]. *Circulation*, 2011, 124(Suppl 21): A13492.
- [12] ROZANSKI M, WALDSCHMIDT C, KUNZ A, et al. Glial fibrillary acidic protein for prehospital diagnosis of intracerebral hemorrhage[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2016, 43(2): 76-81.
- [13] XIONG L, YANG Y, ZHANG M, et al. The use of serum glial fibrillary acidic protein test as a promising tool for intracerebral hemorrhage diagnosis in Chinese patients and prediction of the short-term functional outcomes [J]. *Neurol Sci*, 2015, 36(11): 2081-2087.
- [14] ZHANG J, ZHANG C H, LIN X L, et al. Serum glial fibrillary acidic protein as a biomarker for differentiating intracerebral hemorrhage and ischemic stroke in patients with symptoms of acute stroke: a systematic review and meta-analysis [J]. *Neurol Sci*, 2013, 34(11): 1887-1892.
- [15] VISSERS J L, MERSCH M E, ROSMALEN C F, et al. Rapid immunoassay for the determination of glial fibrillary acidic protein (GFAP) in serum [J]. *Clin Chim Acta*, 2006, 366(2): 336-340.
- [16] HERGENROEDER G W, REDELL J B, MOORE A N, et al. Biomarkers in the clinical diagnosis and management of traumatic brain injury [J]. *Mol Diagn Ther*, 2008, 12(6): 345-358.

(童颖丹 编辑)