



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2021.08.015

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.08.015

· 论著 ·

# 抗疏水配体结合蛋白多肽抗体对干燥综合征诊断价值的 Meta 分析

张玉飞 李坤 魏琴 冯艳广 黄云慧 李长红

**[摘要]** **目的** 探讨抗疏水配体结合蛋白(LCN)多肽抗体对干燥综合征(SS)的诊断价值。**方法** 计算机检索中国生物医学文献数据库(CBM)、PubMed、Embase、Cochrane 图书馆及 Web of science 数据库,收集有关抗 LCN 多肽抗体对 SS 诊断价值的文献。采用 Meta-Disc 1.40 和 Stata 16.0 软件分析纳入文献中抗 LCN 多肽抗体诊断 SS 的合并敏感度、特异度、阳性似然比(+LR)、阴性似然比(-LR)、诊断比值比(DOR)、综合受试者工作特征(SROC)曲线下面积(AUC)。**结果** 共纳入 4 篇文献。抗 LCN 多肽抗体诊断 SS 的合并敏感度、特异度、+LR、-LR、DOR 分别为 0.62(95% CI 0.37~0.82)、0.78(95% CI 0.67~0.86)、2.81(95% CI 1.97~4.01)、0.48(95% CI 0.27~0.86)、5.80(95% CI 2.57~13.11),AUC 为 0.79。**结论** 抗 LCN 多肽抗体具有中等敏感性和特异性,对 SS 的诊断具有一定准确性,可作为现有诊断方法的有效补充。

**[关键词]** 疏水配体结合蛋白; 干燥综合征; Meta 分析

**[中图分类号]** R593.2

**[文献标识码]** A

干燥综合征(SS)是临床上较常见的慢性全身性自身免疫性疾病之一,其特征症状为口腔干燥和干燥性角结膜炎<sup>[1]</sup>。在 2002 年欧洲风湿病联盟(EULAR)<sup>[2]</sup>或 2012 年美国风湿病学会(ACR)<sup>[3]</sup>关于 SS 的诊断标准中,抗 SSA 抗体和抗 SSB 抗体均作为诊断 SS 的血清学标志物,二者在疾病的发生和发展中起到重要作用。SS 的病因尚不完全清楚,可能与遗传、病毒感染、环境及激素等因素有关。近年研究显示在 SS 中尚有一些新型生物标记物,如疏水配体结合蛋白(LCN)。LCN 是脂蛋白超家族的一个成员,主要由泪腺和舌腺合成分泌,可清除亲脂性和潜在有害物质,因此可作为上皮细胞的一般保护因子<sup>[4-6]</sup>。既往研究结果显示,SS 患者中 LCN 或抗 LCN 多肽抗体增加,抗 LCN 多肽抗体可能在 SS 诊断中有一定作用<sup>[7]</sup>。因此我们总结了有关 LCN 或抗 LCN 多肽抗体对 SS 的诊断价值的敏感度、特异度、似然比(LR)及诊断比值比(DOR),并做循证医学分析。

## 资料与方法

### 1. 资料:文献纳入标准:(1)研究目的为评价抗

LCN 多肽抗体对 SS 的诊断价值;(2)SS 组患者均符合 2002 年 EULAR 或 2012 年 ACR 修订的诊断标准,对照组为健康人或其他风湿病患者;(3)能直接通过文献中提供的数据获得或通过计算得出真阳性例数(TP)、假阳性例数(FP)、假阴性例数(FN)及真阴性例数(TN)。文献排除标准:(1)对重复发表研究,选择最新或报道最全面的研究;(2)不能获得摘要或全文的研究;(3)无法准确提取数据的研究;(4)结局指标不一致的研究;(5)尚未公开发表的文献及会议论文。

2. 方法:计算机检索 CBM 数据库、PubMed 数据库、Embase 数据库、Cochrane 图书馆、Web of science 数据库,检索词为:Sjögren's Syndrome、Lipocalins。所有检索均采用主题词与自由词相结合的方式。检索时间为自建立数据库开始截止到 2020 年 1 月 30 日。资料提取由两位研究者独立完成,然后进行结果比对,如遇意见不一致时双方讨论解决。提取内容如下:(1)LCN 抗原、抗 LCN 多肽抗体在 SS 中的诊断价值;(2)研究背景:第一作者、发表年限、国家、样本量、疾病病程、患者年龄、诊断标准、检测方法及检测数据结果,包括 TP、FP、FN 及 TN,或通过计算获得以上数据。由两位研究员使用 Review Manager 5.3 软件自带的 QUADAS 软件独立对文献质量进行评价,意见不一致时讨论决定。评价条目主要包括:风险偏移(患者选择、待评价试验、金标准、病例流程及进展情况共 4 项条目)及临床适用性

基金项目:河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20191306);  
河南省科技发展计划资助项目(172102310650)

作者单位:453000 河南省新乡市第一人民医院风湿免疫科

通讯作者:魏琴,E-mail:594663457@qq.com

评价(患者选择、待评价试验、金标准 3 项条目),并对纳入的条目逐条按“是”、“否”、“不清楚”进行评价。

3. 统计学处理:应用 Meta-Disc 1.4、Stata 16.0 软件分析合并敏感度、特异度、阳性似然比(+*LR*)、阴性似然比(-*LR*)、*DOR*、综合受试者工作特征(*SROC*)曲线下面积(*AUC*)。采用  $\chi^2$  检验判断各研究之间的异质性, $I^2$ 判断研究之间异质性的程度和显著情况。在研究无统计学异质性( $I^2 \leq 50\%$ )的情况下,应用固定效应模型(FEM);在研究有统计学异质性( $I^2 > 50\%$ )的情况下,应用随机效应模型(REM)。以  $P < 0.05$  差异有统计学意义。

## 结 果

1. 文献检索结果:初步筛选出 48 篇相关文献,排除重复文献 7 篇,通过阅读标题和摘要,再排除 31 篇文献,剩余 10 篇文献。通过阅读全文,有 4 篇文献<sup>[8-11]</sup>符合纳入标准。纳入文献的基本信息见表 1。

2. 研究质量评价:4 篇文献中,其中文献[10]完全符合 7 项条目,文献[9,11]符合 6 项条目,文献[8]符合 5 项条目。

### 3. Meta 分析结果

(1) 异质性检验:根据阈值效应检验,敏感度对数与 1-特异度对数的 *Spearman* 分析结果显示,相关系数为 0.20,  $P = 0.80$ ,表明纳入研究不存在阈值效应。

(2) 合并统计量:研究共纳入 4 篇文献,合并统计量,抗 LCN 多肽抗体诊断 SS 敏感度为 0.62 (95% *CI* 0.37 ~ 0.82),特异度为 0.78 (95% *CI* 0.67 ~ 0.86),+*LR* 为 2.81 (95% *CI* 1.97 ~ 4.01),-*LR* 为 0.48 (95% *CI* 0.27 ~ 0.86),*DOR* 为 5.80 (95% *CI* 2.57 ~ 13.11),*SROC* 曲线下面积(*AUC*) = 0.79。结果显示,抗 LCN 多肽抗体诊断 SS 具有较高的敏感度和特异度,抗 LCN 多肽抗体对 SS 诊断有一定准确性。见图 1~3。

(3) 发表偏倚:应用 Stata 16.0 软件绘制漏斗图评估研究发表偏倚, $P$  值 = 0.53,未发现明显的发表偏倚。

## 讨 论

SS 是一种常见的慢性自身免疫性疾病,难以治

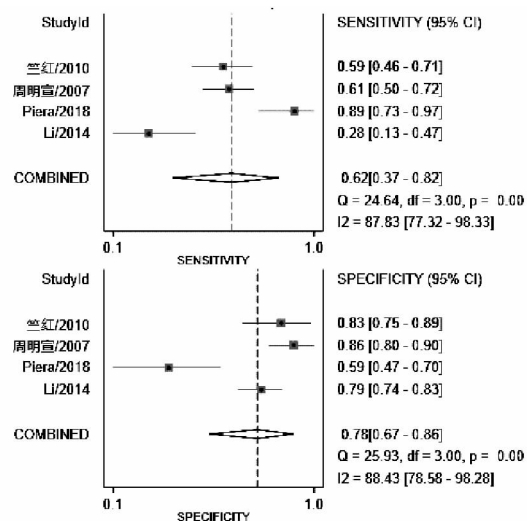


图 1 抗 LCN 多肽抗体诊断 SS 合并敏感度和特异度的森林图

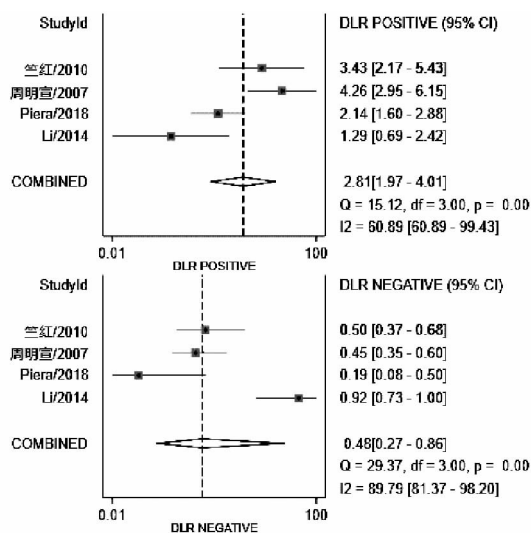


图 2 抗 LCN 多肽抗体对诊断 SS 似然比的森林图

愈,早期诊断和治疗可延缓疾病进展,改善预后,从而提高患者的生活质量。当前诊断 SS 多采用 2002 年 EULAR 或 2012 年 ACR 的分类标准,该分类标准中均包含了血清学指标抗 SSA 抗体和抗 SSB 抗体,但仍有部分抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体血清学阴性 SS 患者,因此,需要寻求新的生物标志物以进一步提高 SS 诊断水平。近年来,在类风湿关节炎中发现了时钟基因新型

表 1 纳入文献的基本信息

作者	年份	国家	SS 患者例数	平均年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	TP	FP	FN	TN	检测方法	样本
Li 等 <sup>[8]</sup>	2014	中国	29	N	8	64	21	236	ELISA	血清
Versura 等 <sup>[9]</sup>	2018	意大利	35	59 $\pm$ 5	31	31	4	44	Western blot	泪液
周明宣等 <sup>[10]</sup>	2007	中国	85	53 $\pm$ 8	52	31	33	185	ELISA	血清
竺红等 <sup>[11]</sup>	2010	中国	63	49 $\pm$ 5	37	19	26	92	ELISA	血清

注: N 为文中未提及; ELISA: 酶联免疫吸附试验; Western blot: 蛋白质免疫印迹法

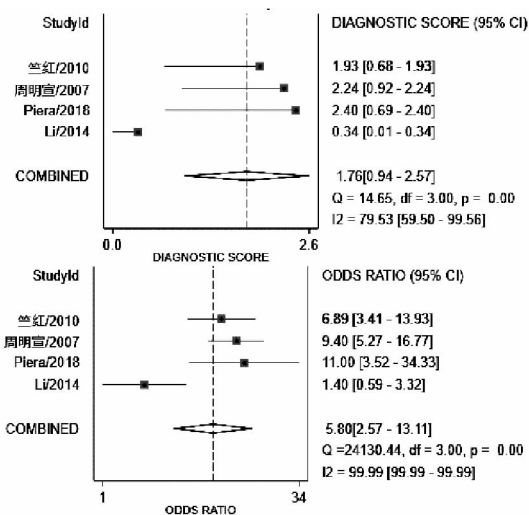


图3 抗 LCN 多肽抗体诊断 SSDOR 的森林图

生物标志物<sup>[12]</sup>,而在 SS 患者中,发现 LCN 或抗 LCN 多肽抗体增加,且可能为其特征性改变。LCN 或抗 LCN 多肽抗体可能是诊断 SS 的潜在生物标志物。因此,我们系统性评估了抗 LCN 多肽抗体在 SS 中的诊断价值。

早在 1956 年即有学者在人类泪液中分离出 LCN,直至 1992 年才被确定其为脂蛋白的一种。后来,有学者发现编码人唾液腺蛋白的 cDNA 序列与泪液中相同,因此证明 LCN 蛋白存在于泪腺和舌腺中<sup>[6]</sup>。随着相关研究的不断深入,越来越多证据表明,LCN 蛋白不仅存在于泪腺及舌腺中,在鼻黏膜、前列腺及气管中也有表达,甚至在人类恶性肿瘤中也有一定作用<sup>[5,13,14]</sup>。LCN 在 SS 发病机制中的作用目前尚无定论,推测可能是 LCN 肽与 EB 病毒早期抗原蛋白 D 及  $\alpha$ -胞衬蛋白肽具有同源性,识别 EB 病毒早期抗原蛋白 D 的抗体通过分子模拟机制识别蛋白,产生抗 LCN 多肽抗体,改变其对上皮细胞的保护功能<sup>[13]</sup>。

本研究结果表明,抗 LCN 多肽抗体具有中等敏感度(0.62,95% CI 0.37 ~ 0.82)和特异度(0.78,95% CI 0.67 ~ 0.86)。合并的 +LR 为 2.81(95% CI 1.97 ~ 4.01),-LR 为 0.48(95% CI 0.27 ~ 0.86),表明当抗 LCN 多肽抗体检测结果为阳性时,患病的概率为未患病的 2.81 倍;抗 LCN 多肽抗体检测结果为阴性时,患病的概率为未患病的 0.48 倍。本研究中,合并的 DOR 为 5.80(2.57 ~ 13.11),这表明抗 LCN 多肽抗体检测可能对 SS 的诊断有用。此外,AUC 为 0.79,表明抗 LCN 多肽抗体对 SS 的诊断具有一定准确性。

本 Meta 分析通过检索多个数据库尽可能全面收集有关研究文献,但仍有一定局限性:(1)本研究仅纳入抗 LCN 多肽抗体对 SS 诊断相关研究,且纳入文献

数量较少,仅检索了中文、英文两种语言,只有中国、意大利两个国家的文献,可能存在不同程度的偏倚。(2)纳入文献主要提及 SS 患者例数及敏感度和特异度,未直接提及 TP、FP、FN、TN,故存在结果报告偏倚。(3)由于纳入文献数量较少,未能对人种、性别、疾病持续时间或疾病病情等进行亚组分层分析。因此,本研究结论需谨慎对待,有待多中心、大样本、跨区域和高质量的研究支持和验证。

综上所述,抗 LCN 多肽抗体作为 SS 诊断的生物标志物具有一定准确性。抗 LCN 多肽抗体具有中等敏感度和特异度,可作为现有诊断方法的有效补充。由于其在 SS 发病机制中的作用尚未被完全挖掘,因此,需要将 LCN 蛋白在 SS 中的作用进行深入研究。

## 参 考 文 献

- [1] Jonsson R, Brokstad KA, Jonsson MV, et al. Current concepts on Sjogren's syndrome-classification criteria and biomarkers [J]. Eur J Oral Sci, 2018, 126 Suppl 1: 37-48.
- [2] Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group [J]. Ann Rheum Dis, 2002, 61 (6): 554-558.
- [3] Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjogren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjogren's International Collaborative Clinical Alliance cohort [J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2012, 64 (4): 475-487.
- [4] Baldini C, Ferro F, Elefante E, et al. Biomarkers for Sjogren's syndrome [J]. Biomark Med, 2018, 12 (3): 275-286.
- [5] Wojnar P, Dirnhofer S, Ladurner P, et al. Human lipocalin-1, a physiological scavenger of lipophilic compounds, is produced by corticotrophs of the pituitary gland [J]. J Histochem Cytochem, 2002, 50 (3): 433-435.
- [6] Redl B. Human tear lipocalin [J]. Biochim Biophys Acta, 2000, 1482 (1-2): 241-248.
- [7] Versura P, Giannaccare G, Vukatana G, et al. Predictive role of tear protein expression in the early diagnosis of Sjogren's syndrome [J]. Ann Clin Biochem, 2018, 55 (5): 561-570.
- [8] Li YN, Hu FL, Dai YJ, et al. Serum anti-lipocalin 2 IgG is a novel biomarker in the diagnosis of systemic lupus erythematosus [J]. Lupus, 2014, 23 (9): 868-875.
- [9] Versura P, Giannaccare G, Vukatana G, et al. Predictive role of tear protein expression in the early diagnosis of Sjogren's syndrome [J]. Ann Clin Biochem, 2018, 55 (5): 561-570.
- [10] 周明宣,何菁,栗占国.抗疏水配体结合蛋白多肽抗体在干燥综合征诊断中的意义[J].中华风湿病学杂志,2007,11(12):709-712.
- [11] 竺红,王雪梅,王莉,等.抗疏水配体结合蛋白抗体在干燥综合征临床诊断中的意义[J].中国误诊学杂志,2010,10(33):8145-8146.
- [12] Kaneshiro K, Yoshida K, Morii K, et al. Expressions of circadian clock genes represent disease activities of RA patients treated with biological DMARDs [J]. Mod Rheumatol, 2020, 30 (2): 293-300.
- [13] Navone R, Lunardi C, Gerli R, et al. Identification of tear lipocalin as a novel autoantigen target in Sjogren's syndrome [J]. J Autoimmun, 2005, 25 (3): 229-234.
- [14] Du ZP, Wu BL, Wu X, et al. A systematic analysis of human lipocalin family and its expression in esophageal carcinoma [J]. Sci Rep, 2015, 5: 12010.

(收稿日期:2020-02-22)

(本文编辑:周三凤)