

· 论 著 ·

ROC 曲线评价血清 IGF-1 在胶质瘤中的诊断价值*

胡建刚¹, 晏 怡², 覃 川¹, 李柏成¹, 张 彪¹, 张正保¹, 杨秀江^{1△}

(1. 重庆市大足县人民医院神经外科 402360; 2. 重庆医科大学附属第一医院神经外科 400016)

摘要:目的 运用 ROC 曲线评价胰岛素样生长因子(IGF-1)在诊断胶质瘤中的应用价值。方法 选取胶质瘤、非胶质来源肿瘤及健康对照组各 40 例。采用 ELISA 法对 3 组患者血清中的 IGF-1 进行定量检测,比较 3 组结果间的差异,评估胶质瘤的诊断临界值。结果 非胶质来源肿瘤组血清 IGF-1 水平(37.77 ± 46.29) $\mu\text{g/L}$ 和健康对照组(26.98 ± 27.63) $\mu\text{g/L}$ 比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。胶质瘤组血清 IGF-1 水平(643.13 ± 792.19) $\mu\text{g/L}$ 显著高于非胶质来源肿瘤组和健康对照组(63.52 ± 101.53) $\mu\text{g/L}$ ($P < 0.01$)。对实验数据进行 ROC 曲线分析显示,IGF-1 诊断胶质瘤的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.831(95%CI 0.745~0.917),诊断临界值为 110.425 $\mu\text{g/L}$,其诊断敏感度为 90.0%,诊断特异度为 92.3%,阳性预期值为 87.5%,阴性预期值为 92.3%,正确率为 90.5%,Youden 值为 82.3%。结论 IGF-1 在诊断胶质瘤中具有较高的敏感度和特异度,可作为胶质瘤诊断指标之一。但由于 IGF-1 的局限性,寻求另一种或多种胶质瘤相关的血清标记物与 IGF-1 联合检测更具有意义。

关键词:胶质瘤;IGF-1;ROC 曲线

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.24.006

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)24-2472-02

Evaluation of diagnostic value of IGF-1 in glioma by ROC analysis*

Hu Jiangan¹, Yan Yi², Qin Chuan¹, Li Baicheng¹, Zhang Biao¹, Zhang Zhengbao¹, Yang Xiujiang^{1△}

(1. Department of Neurosurgery, People's Hospital of Dazu County, Chongqing 402360, China; 2. Department of Neurosurgery, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: Objective To evaluate the diagnostic value of insulin-like growth factor-1(IGF-1) in glioma by ROC analysis. **Methods** 40 patients with glioma and 40 patients with non-glioma originated tumor were entered into the study as experimental groups, and 40 healthy volunteers served as control. IGF-1 was detected by ELISA and its results of three groups were compared. The diagnostic critical value of glioma was evaluated. **Results** There was no difference between non-glioma originated tumor group(37.77 ± 46.29) $\mu\text{g/L}$ and control group(26.98 ± 27.63) $\mu\text{g/L}$ ($P > 0.05$). The IGF-1 in glioma group(643.13 ± 792.19) $\mu\text{g/L}$ was higher than that in non-glioma originated tumor group combined with control group(63.52 ± 101.53) $\mu\text{g/L}$ ($P < 0.01$). ROC curve analysis showed that the area under curve was 0.831(95%CI 0.745~0.917), the diagnostic critical value was 110.425 $\mu\text{g/L}$, the sensitivity, specificity, predicted value of positive, predicted value of negative, correct rate and Youden's index were 90.0%, 92.3%, 87.5%, 92.3%, 90.5% and 82.3%, respectively. **Conclusion** IGF-1 may be regarded as a diagnostic index of glioma for its high sensitivity and specificity.

Key words: IGF-1; glioma; ROC curve

胶质瘤是最常见的颅内恶性肿瘤,目前临床诊断主要是依赖头颅 CT 或 MRI,但即使是目前最先进的 MRI 检查,也不能完全确诊,尤其是那些影像学不典型的病例,所以,寻找血清标志物对胶质瘤的早期诊断具有重要意义。作者在前期工作中发现胶质瘤患者血清胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor-1, IGF-1)水平在术前、术后有显著差异,本文则通过对颅内肿瘤和健康人群血清 IGF-1 进行定量检测,运用 ROC 曲线评价 IGF-1 在诊断胶质瘤中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2010 年 12 月至 2011 年 11 月在本院接受手术治疗的脑胶质瘤患者 40 例;其中男 21 例,女 19 例,年龄 31~68 岁,平均(45.32 ± 8.34)岁,术后经病理检查确诊均为脑胶质瘤患者。其中毛细胞星形细胞瘤 3 例,弥漫性星形细胞瘤 5 例,室管膜瘤 2 例,少枝胶质细胞瘤 2 例,混合型的少枝星形细胞瘤 4 例,中间变性星形细胞瘤 8 例,间变性少枝星形细胞瘤 7 例,胶质母细胞瘤 6 例,间变性室管膜瘤 3 例。随机抽取同期入院的 40 例颅内非胶质来源肿瘤患者作为非胶质来源肿瘤组;其中男 23 例,女 17 例,平均年龄(40.32 ± 5.24)岁;

其中垂体瘤 13 例,脑膜瘤 11 例,神经鞘瘤 9 例,中枢神经细胞瘤 2 例,胆脂瘤 2 例,海绵状血管瘤 3 例。抽取同期本院体检的 40 例健康人作为对照组,其中男 21 例,女 19 例,平均年龄(42.26 ± 6.52)岁。各实验组与对照组间年龄、性别比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 方法 分别抽取脑胶质细胞瘤患者、颅内非胶质来源肿瘤患者、健康人空腹静脉血 3 mL,静置 2 h,2 000 r/min 离心 10 min 分离血清, -20℃ 冰箱冷藏备检。用双抗体一步夹心法测定血清 IGF-1 含量,试剂盒购于帝肯(上海)贸易有限公司,操作严格按说明书进行。

1.3 统计学处理 采用 SAS9.1 统计软件进行数据分析。所有的参数平均水平用中位±四分位间距($M \pm Q$)来表示。各组血清浓度之间的比较采用 Wilcoxon 符号秩检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。确定 ROC 曲线下面积(AUC)、诊断临界值、诊断敏感度和诊断特异度。

2 结果

2.1 3 组人群血清 IGF-1 水平的比较 经 Wilcoxon 符号秩检

验发现,非胶质来源肿瘤组(37.77 ± 46.29) $\mu\text{g/L}$ 和健康对照组(26.98 ± 27.63) $\mu\text{g/L}$ 之间差异无统计学意义($z=-1.62,P>0.05$)(表 1),胶质瘤组(643.13 ± 792.19) $\mu\text{g/L}$ 显著高于非胶质来源肿瘤组与健康对照组(63.52 ± 101.53) $\mu\text{g/L}$ ($z=7.61,P<0.01$)(表 2)。

表 1 非胶质来源肿瘤组与健康对照组的 IGF-1 血清浓度比较

组别	<i>n</i>	<i>M</i> $\pm$ <i>Q</i>	<i>z</i>	<i>P</i>
非胶质来源肿瘤组	40	37.77 $\pm$ 46.29	-1.62	0.105 5
健康对照组	40	26.98 $\pm$ 27.63		

表 2 胶质瘤组与非胶质来源肿瘤组、健康组的 IGF-1 血清浓度比较

组别	<i>n</i>	<i>M</i> $\pm$ <i>Q</i>	<i>z</i>	<i>P</i>
胶质瘤组	40	643.13 $\pm$ 792.19	7.61	<0.000 1
非胶质来源肿瘤组与健康对照组	80	63.52 $\pm$ 101.53		

2.2 IGF-1 诊断胶质瘤的参数 ROC 曲线下面积(AUC)=0.831(95%CI 0.745~0.917),通过 ROC 曲线确定的诊断临界值为 110.425 $\mu\text{g/L}$,其诊断敏感度为 90%,诊断特异度为 92.3%,阳性预期值为 87.5%,阴性预期值为 92.3%,正确率为 90.5%,Youden 值为 82.3%,见图 1。

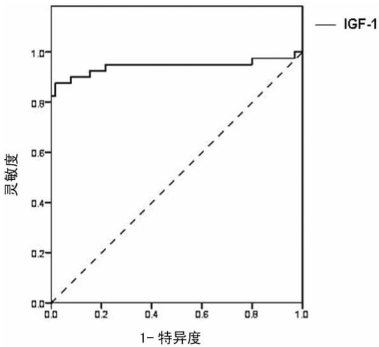


图 1 IGF-1 对胶质瘤的 ROC 曲线

3 讨 论

胶质瘤是起源于神经间胶质、室管膜、脉络丛上皮、神经元等,占颅内肿瘤 40%左右,发病机制至今未明。胶质瘤具有发病率、复发率、死亡率高和治愈率低等特点。近年来,随着影像学诊断技术的进步和显微神经外科技术的发展,胶质瘤的诊断和治疗总体上有了进步。然而,胶质瘤病变早期表现常不典型,常常有一定的漏诊或误诊,而且即使发现胶质瘤,患者往往已处于晚期,因此,寻找胶质瘤标志物成为当前研究热点。IGF-1 是有丝分裂原,有促进细胞增殖、分化的作用,是促进肿瘤生长的重要因子之一^[1]。血清及组织中 IGF-1 过度表达时引起正常细胞活性改变,出现增殖失控、分化缺失及凋亡减少,导致恶性肿瘤的发生、发展^[2]。多种类型的肿瘤如肺癌、乳腺癌、肝癌、大肠癌组织中均可异常表达 IGF-1^[3-5],Renahan 等^[6]认为 IGF-1 的表达水平因肿瘤类型及部位不同而不同,并可作为癌症风险及预后的评估指标。在神经系统方面,国外研究认为 IGF-1 在幼年时可促进人脑的正常发育,其基因的缺失或表达不足与大脑发育不全及智力障碍有关^[7-9]。Godau 等^[10]研究认为血清 IGF-1 水平与神经退行性变密切相关,可作为帕金森

森氏病的诊断指标之一。而目前关于脑胶质瘤与 IGF-1 的表达研究方面,国内外报道均较少。

Sandberg 等^[11]用免疫组化方法证实 10 例胶质瘤中 7 例有 IGF-1 的表达,发现 IGF-1 的表达强度和胶质瘤的恶性程度呈正相关。Rohrmann 等^[12]用 ELISA 法检测了上百例颅内肿瘤患者的血清 IGF-1 水平,发现胶质瘤患者血清中 IGF-1 水平普遍较高,而在脑膜瘤患者血清中,其水平升高的现象并未发现。作者曾报道胶质瘤患者血清 IGF-1 从术前的高表达降为术后的低表达,差异具有显著性,监测 IGF-1 的表达水平可反映胶质瘤的病情变化和治疗反应,可用于预测肿瘤复发及预后评估的指标^[13]。本文选取胶质瘤、非胶质来源肿瘤及健康对照组各 40 例。采用 ELISA 法对 3 组患者血清中的 IGF-1 进行了定量检测,结果表明胶质瘤患者血清 IGF-1 水平非常显著地高于非胶质来源肿瘤及健康对照组,非胶质来源肿瘤则与健康对照组无显著性差异。说明 IGF-1 的高表达与胶质瘤关系十分密切,可望成为胶质瘤的早期诊断标志物之一。

一般来说,AUC 越大,诊断实验的鉴别能力越强,完全无价值的实验 AUC 为 0.5,理想的诊断试验 AUC 为 1,AUC 在 0.5~0.7 时诊断价值较低,0.7~0.9 时诊断价值中等,0.9 以上表明诊断价值较高^[14]。通过实验,本研究发现 IGF-1 在诊断胶质瘤中的 AUC 为 0.831,表明 IGF-1 对于胶质瘤具有中等诊断价值。通过对胶质瘤组、非胶质来源肿瘤组和健康对照组人群血清 IGF-1 进行定量检测,发现胶质瘤组血清 IGF-1 水平明显高于其他两组,表明胶质瘤患者可以通过检测血清 IGF-1 指标来与非胶质来源肿瘤患者以及健康人群进行初步鉴别诊断。实验结果表明,当诊断临界值设为 110.425 $\mu\text{g/L}$ 时,可以获得较高的诊断敏感度和诊断特异度,其 Youden 值也最大,同时也获得了较高的阴性预期值,但是其阳性预期值仅为 87.5%,说明当以 110.425 $\mu\text{g/L}$ 作为胶质瘤的诊断临界值时可能存在着较高的假阳性。

由于多种恶性肿瘤均可造成 IGF-1 不同程度升高,该指标敏感性高,特异性相对较低,对于早期诊断胶质瘤尚不能成为独立的金标准。故作者认为找出另一种或多种胶质瘤相关的血清标志物与 IGF-1 联合检测更具有意义。

参考文献:

[1] Khandwala HM, McCutcheon IE, Flyvbjerg A, et al. The effects of insulin-like growth factors on tumorigenesis and neoplastic growth[J]. Endocr Rev, 2000, 21(3): 215-244.

[2] Jo H, Jia Y, Subramanian KK, et al. Cancer cell-derived clusterin modulates the phosphatidylinositol 3'-kinase-Akt pathway through attenuation of insulin-like growth factor 1 during serum deprivation[J]. Mol Cell Biol, 2008, 28(13): 4285-4299.

[3] Rinaldi S, Cleveland R, Norat T, et al. Serum levels of IGF-I, IGF-BP-3 and colorectal cancer risk: results from the EPIC cohort, plus a meta-analysis of prospective studies[J]. Int J Cancer, 2010, 126(7): 1702-1715.

[4] Roddam AW, Allen NE, Appleby P, et al. Insulin-like growth factors, their binding proteins, and prostate cancer risk: a analysis of individual patient data from 12 prospective studies[J]. Ann Intern Med, 2008, 149(7): 461-471.

[5] Galan P, Key TJ, Appleby PN, et al. Insulin-like growth factor-1(IGF-1), IGF binding protein3(下转第 2476 页)

康状况良好。人格作为心理健康的重要影响因素,制约着个体对外界刺激的感受与认知方式、情绪、行为反应方式^[9]。对维和卫勤保障人员个性特征进行分析,发现该群体个性特征呈高聪慧性、稳定性、兴奋性、世故性、自律性,低乐群性、敏感性、怀疑性、忧虑性和紧张性特点。应对方式作为应激源与应激反应之间的中介因素,对个体身心健康起着重要的调节作用^[10]。研究结果显示,维和卫勤保障人员面对应激和压力,主要采用解决问题、求助等成熟的应对方式,而较少选择不成熟和混合型应对方式。分析可能与以下因素有关:(1)维和卫勤保障人员在出发前都经过心理学测试筛选,队员基本由优秀干部和骨干士官组成,整体心理素质较高;(2)带队领导对维和官兵心理问题较为重视,部队在集训期及执行维和任务期间,针对以往部队执行维和任务期间出现的常见心理问题及相关调研结果,积极开展了有针对性的心理健康教育、心理素质训练及适时心理干预有关。(3)也可能与目前黎巴嫩局势比较安全、稳定,维和人员生活、工作条件大为改善有一定关系。

相关分析显示,SCL-90 总分与不成熟及混合型应对方式(自责、幻想、退避、合理化)呈显著正相关,与解决问题因子分呈显著负相关,说明选择解决问题者,心理健康水平较高;选择不成熟或混合型者,心理健康水平愈低。与以往研究结果^[12]不同的是,SCL-90 总分与求助因子分无显著相关性,可能与该群体文化程度及自身综合素质较高、自尊心重、对自我和社会的认识更加准确、表现出更强的独立性和主动性、认为向人求助有失身份而选择求助的应对方式并不能有助于心理健康水平的提高有关。有研究表明,面对各种压力,良好的个性和情绪状态在负性生活事件对心理健康的冲击中起着缓冲作用,从而达到保护心理健康的目的^[12]。维和卫勤保障人员 SCL-90 总分与乐群性、兴奋性、敏感性呈显著负相关。此结果说明,心理不良的个体以紧张性、适应性焦虑、忧虑性、怀疑性表现更为突出,而具有“乐群、稳定、宜与人相处、自律、做事果敢、低焦虑和紧张性、少怀疑性”等个性特征对心理健康起正向调节作用,该结果为维和官兵心理健康教育和以后执行维和任务人员的选拔提供了科学的参考依据,有利于进一步提高维和卫勤保障人员心理健康水平,保证维和任务的顺利完成。

(上接第 2473 页)

- (IGFBP3), and breast cancer risk: pooled individual data analysis of 17 prospective studies [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(6): 530-542.
- [6] Renehan AG, Zwahlen M, Minder C, et al. Insulin-like growth factor(IGF-1), IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis[J]. *Lancet*, 2004, 363(9418): 1346-1353.
- [7] Joseph D, Ercole A, Ye P. Expanding the mind: insulin-like growth factor 1 and brain development[J]. *Endocrinology*, 2008, 149(12): 5958-5962.
- [8] Murialdo G, Barreca A, Nobili F, et al. Relationships between cortisol, dehydroepiandrosterone sulphate and insulin-like growth factor-1 system in dementia[J]. *J Endocrinol Invest*, 2001, 24(3): 139-146.
- [9] Arai Y, Hirose N, Yamamura K, et al. Serum insulin-like growth factor I in centenarians: implications of IGF-1 as a rapid turnover protein[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2001, 56(2): M79-82.

参考文献:

- [1] 张理义, 张广亚, 许鹏, 等. 维和卫勤保障人员心理障碍及其干预研究[J]. *解放军医学杂志*, 2010, 35(9): 1079-1082.
- [2] 汪向东, 王希林, 马弘. 心理卫生评定量表手册(增订版)[J]. *中国心理卫生杂志*, 1999, 13(12): 31-35.
- [3] 中国行为医学科学编辑委员会. 行为医学量表手册[M]. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2005: 11-72.
- [4] 祝蓓里, 戴忠恒. 卡氏 16 种人格因素中国常模的修订[J]. *心理科学通讯*, 1988, 11(6): 14-28.
- [5] 刘俊丽, 刘云波, 冯正直, 等. 12 846 名军人 SCL-90 测试结果分析[J]. *中国健康心理学杂志*, 2005, 13(6): 423-427.
- [6] 冯正直, 夏本立, 杨国愉, 等. 军人应对方式量表的常模及结果分析[J]. *中国心理卫生杂志*, 2006, 20(10): 667-670.
- [7] 杨国愉, 张大均, 冯正直, 等. 卡特尔 16 种人格因素问卷中国军人常模的建立[J]. *第四军医大学学报*, 2010, 32(6): 607-610.
- [8] 唐斌, 肖丽佳. 维和军人心理问题分析及对策[J]. *解放军医院管理杂志*, 2010, 17(12): 1147-1148.
- [9] 郑雪. 健康人格的理论探索[J]. *华南师范大学学报: 社会科学版*, 2006, 36(5): 141-148.
- [10] 陈春霞, 张理义, 徐志熊, 等. 军人心理健康与职业压力及应对方式的相关性研究[J]. *解放军医学杂志*, 2008, 33(11): 1381-1384.
- [11] 胡光涛, 冯正直, 王军, 等. 执行维稳任务军人个性、应对方式、状态特质焦虑与心理健康的相关性研究[J]. *第三军医大学学报*, 2010, 32(19): 2118-2120.
- [12] 王宗义, 严进, 张理义. 军事应激中的人格特质[J]. *第四军医大学学报*, 2006, 27(4): 379-381.

(收稿日期: 2012-04-08 修回日期: 2012-05-22)

- [10] Godau J, Knaul K, Weber K, et al. Serum insulinlike growth factor 1 as possible marker for risk and early diagnosis of Parkinson disease[J]. *Arch Neurol*, 2011, 68(7): 925-931.
- [11] Sandberg NAC, von Hoist H, Holmin S, et al. Increase of insulin-like growth factor 1, IGF binding protein-2 and -4 mRNAs following cerebral contusion[J]. *Brain Res Mol Brain Res*, 1996, 38(2): 285-293.
- [12] Rohrmann S, Linseisen J, Becker S, et al. Concentrations of IGF-1 and IGFBP-3 and brain tumor risk in the european prospective investigation into cancer and nutrition [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2011, 20(10): 2174-2182.
- [13] 覃川, 黎成禄, 谢惠, 等. 胶质瘤患者血清 IGF-1 的表达及临床意义[J]. *重庆医学*, 2009, 38(15): 1941-1942.
- [14] 王敬瀚. ROC 曲线在临床医学诊断实验中的应用[J]. *中华高血压杂志*, 2008, 16(2): 175-177.

(收稿日期: 2012-04-09 修回日期: 2012-05-12)