

梗阻性黄疸 MRCP 的循证和临床研究

吴梅^{1,2} 郭启勇² 王晓明² 莫蕾¹ 陈明旺¹ 江新青¹

(1 广州市第一人民医院放射科 广州 510180 2 中国医科大学附属第二医院放射科 沈阳 110004)

摘要 目的: 通过 meta、ROC 分析以及按病变部位、性质进行的亚组分析分析对目前诊断梗阻性黄疸的非侵入性影像诊断方法(US, CT 和 MRCP)进行对比研究。方法: 1. 采用 medline 检索。纳入标准为: (a) US、CT 和 MRCP 诊断梗阻性黄疸性疾病的文献 (b) 病理检查、术中所见或临床、实验室检查结果作为诊断金标准。 (c) 能够直接或间接获得每个影像方法的真、假阳性数, 真、假阴性数。提取数据、文献质量评估通过 kappa 分析进行一致性检验。统计分析采用漏斗图、SROC 分析方法以及协变量分析。2. 疑胆胰系疾患接受 MRCP 检查患者 105 例, 其中同时做 US 检查者 65 例。另有同期 CT 资料 59 例, 其中同时做 US 检查者 31 例。盲法与金标准对比, 计算出各诊断方法的真阳性率和假阳性率, ROC 分析其诊断效能。同时按病变部位、性质分别计算 MRCP、US 及 CT 的敏感度、特异度和似然比等指标进行比较分析。结果: 1. 漏斗图 US 相关文献分布形状略不规则, CT、MRCP 相关文献分布形状类似漏斗形。SROC 曲线图 MRCP 线最靠近左上角, 诊断效能高于 US 和 CT。MRCP 的 Q^* 值(0.9256) 高于 US(0.8765) 和 CT(0.8606)。三者间经检验无显著性差别, MRCP 和 CT 间检验 $Z=0.33$, 双侧 $P>0.25$ 。协变量分析未见对诊断效能有显著性影响因素。2. ROC 分析显示, MRCP 的曲线最靠近左上角, US 次之, CT 在最下面, 三者的曲线下面积(AZ) 分别为 0.985, 0.981, 0.901, 均大于 0.9, MRCP 与 CT 间离均差(Z) 为 0.75, 双侧 $P>0.25$ 。MRCP、US 和 CT 诊断胆胰系恶性占位、结石的敏感度分别为 100%、83%、82%; 92%、71%、76%。经检验, MRCP 与 US 和 CT 间有显著性差异, $p<0.05$ 。结论: 经 meta、ROC 分析, 认为 MRCP 在诊断梗阻性黄疸疾病中具有优势, 诊断效能高于 US 和 CT。

关键词: 梗阻性黄疸; meta 分析; ROC 曲线; US; CT; MRCP

中图分类号: R445.2 文献标识码: A

Evidence- Based Medical and Clinical Study of MRCP for Obstructive Jaundice Disease

WUMei^{1,2}, GUO Qi-yong², WANG Xiao-ming², MO Lei¹, CHENG Ming-wang¹, JIANG Xin-qing¹

(1 Department of Radiology, The First People's Hospital of Guangzhou, Guangzhou 510180, Guangdong, China;

2 Department of Radiology, The Second Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning, China)

ABSTRACT Objective: To perform a meta-analysis and Receiver Operating Characteristic curves (ROC) to compare current noninvasive imaging methods, such as ultrasonography (US), computed tomography (CT), magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) in the detection of obstructive jaundice disease. **Methods:** 1. A MEDLINE literature search was performed. Articles were included if (a) US, CT and/or MRCP were performed for evaluation of Obstructive jaundice disease (b) Pathological results, operating findings or clinical and laboratorial examination results were the reference standards and (c) absolute numbers of true-positive, false-negative, true-negative and false-positive results were available or derivable. The k value was calculated as a measure of agreement between extracted variables and quality score. Funnel plot and Summary receiver operating characteristic (SROC) were obtained and a covariate analysis was used to evaluate the influence of patient or study-related factors on sensitivity. 2. We collected 105 patients suspected with cholangiopancreatic disease. All patients were detected with MR. Of them, 65 patients underwent US examination. Additional computed tomography for 59 patients, of them, Ultrasound was performed in 31 patients. True positive rate and false positive rate were calculated, respectively. We analysed the data with ROC. According to location and cause of the obstruction, sensitivity, specificity and likelihood ratio were calculated, respectively. **Results:** 1. The funnel plot demonstrated a symmetric funnel-shaped distribution for the CT and MRCP studies. SROC analysis demonstrated better discriminatory power for MRCP than for US and CT. The value of Q^* for MRCP(0.9256) was higher than that for US(0.8765) and CT(0.8606), but there was no significant difference between MRCP and CT ($Z=0.33$, $P>0.05$). Covariate factors had no influence on sensitivity by covariate analysis. 2. ROC curve showed MRCP curve lied in top left corner and demonstrated better discriminatory power for MRCP than for US and CT. Areas under the ROC curve(AZ) of Ultrasound, CT and MRCP were 0.981, 0.901 and 0.985, all AZ values of them, higher than 0.9. But there was no significant difference between MRCP and CT ($Z=0.75$, $P>0.05$). The sensitivity of MRCP in distinguishing the various pancreato-biliary tumors and stones was significantly higher than that of US and CT ($p<0.05$). **Conclusion:** MRCP is considered to be superior to US and CT for the diagnosis of obstructive jaundice disease.

Key words: Obstructive jaundice; Meta-analysis; ROC curves; Ultrasound; Computed Tomography; MRCP

作者简介: 吴梅, (1973-), 女, 博士研究生, 主治医师, 主要研究方向: 颈部、腹部影像诊。E-mail: may9@sina.com

(收稿日期: 2006-06-10 接受日期 2006-07-13)

前言

循证医学(Evidence-Based Medicine, EBM)是近十年来在临床医学实践中发展起来的一门新兴临床科学。循证医学要求医生在对患者的医疗保健做决策时要有意识地、明确地、优先使用当前最佳证据。随着现代影像技术与设备的不断更新和各种影像诊断方法广泛临床应用,如何选择最佳方法,为临床诊治提供更确切、更详细的影像信息成为当今影像学研究的一个热点。我们通过meta分析对目前诊断梗阻性黄疸的非侵入性影像诊断方法(US, CT, MRCP)进行对比研究,从而确定适合的影像诊断方法,并对放射学领域循证医学研究进行初步的探讨。同时应用ROC曲线分析方法,考虑诊断者水平不同及诊断标准差异对研究准确性和可靠性的影响,来评价MRCP等诊断胆胰系疾患的效能,并就ROC的基本原理、应用方法作一介绍。

1 材料和方法

1.1 循证研究

采用medline检索有关人类研究、英文、发表日期为1980年1月到2003年7月的文献,并参考原文的参考文献及本领域专家的意见。

纳入标准为:(a) US、CT和MRCP诊断梗阻性黄疸性疾病的文献(b)病理结果为金标准和术中所见(c)能够直接或间接获得每个影像方法的真、假阳性数,真、假阴性数。

排除标准为:①知道病理情况下的影像解释②无适当的参考标准③数据不全④病例报告⑤无原始数据,不能够直接或间接获得每个影像方法的真、假阳性数(TP, FP),真、假阴性数(TN, FN)⑥综述性文献⑦数据发表两次⑧依据影像质量选择病人。

提取数据包括研究类型、病人特征、成像方法和技术等各种变量及TP, FN, TN和FP值,并计算诊断OR的自然对数值, $D = \ln[(TP * TN) / (FP * FN)]$,代表影像诊断的效能。

文献质量评估:有详细的研究群体的描述(选择标准,病人特征等);有一定的影像诊断标准;数据一致。每一项记一分,按得分高低将文献质量分为a、b、c三级。

两名专家独立进行资料的选入及剔除。数据提取及文献质量评估时通过kappa分析对两者意见进行一致性检验。不同意见通过协商解决。

统计分析采用漏斗图(以样本含量为纵坐标,效应量D为横坐标作图,分析发表偏倚。若无发表性偏倚,则形状类似漏斗形。)、SROC分析方法^[1]、计算Q*值(曲线上敏感度等于特异度的点)以及协变量分析。

1.2 临床研究

收集2002年8月以来、怀疑胆胰系疾患、在中国医大二院磁共振室接受MRCP检查患者105例。其中男49例,女56例。年龄1~83岁。其中同时做B超检查者65例。另有同期CT资料59例,其中同时做超声检查31例。设备为Elsint公司2.0Tesla和Philips公司1.5Tesla超导磁共振机,Philips Mx8000多层螺旋CT扫描机,Medison-Kretz公司生产Voluson 730D超声诊断仪。每诊断一种病种计作一次诊断过程。影像诊断医师按图像所见在①肯定是良性病变、②可能是良性病变、③不清楚、④可能是恶性病变、⑤肯定是恶性病变中做出选择。病理

检查、术中所见或临床、实验室检查结果作为诊断金标准。盲法与金标准对比,分别以①、①+ ②、①+ ②+ ③、①+ ②+ ③+ ④算作阳性诊断,计算出各自的真阳性率和假阳性率,并用SPSS11.0软件进行ROC分析各诊断方法诊断效能。同时按病变部位、性质分别计算MRCP、US及CT的敏感度、特异度和似然比等指标,比较显著性检验统计学方法采用 χ^2 检验或精确概率法, $p < 0.05$ 为有显著性差异。

2 结果

2.1 循证研究

45篇文献,17US(2017例),12CT(752例),20MRCP(1292例)符合纳入标准。从三种影像诊断方法的漏斗图(图1)可以看出除US相关文献分布形状略不规则,CT、MRCP相关文献分布形状类似漏斗形。从SROC曲线图(图2)可以看出MRCP线最靠近左上角,说明诊断效能最好,高于US和CT;US诊断效能高于CT,曲线与MRCP部分相交重叠。SROC曲线分析结果显示MRCP的Q*值(0.9256)高于US(0.8765)和CT(0.8606)。三者间经检验无显著性差别,MRCP和CT间检验 $Z = 0.33$,双侧 $P > 0.25$ 。

对各临床因素进行协变量分析:年代、样本量、地区、平均年龄、性别比例、文献质量分级、诊断间隔时间,US采用或不采用彩色多普勒成像,CT螺旋或非螺旋、增强或非增强,MR磁场强度、增强或非增强以及回顾性或前瞻性研究,通过协方差分析及单变量的方差分析,结果未见对诊断效能有显著性影响因素。病变的性质、部位的亚组分析由于文献数目不够未能进行。

2.2 临床研究

2.2.1 ROC分析(图3):MRCP的曲线最靠近左上角,超声次之,CT在最下面,三者的曲线下面积(AZ)分别为0.985,0.981,0.901,95%可信区间分别为(0.966,1.004),(0.961,1.002),(0.801,1.002),均大于0.9,表明MRCP、超声及CT均是诊断胆胰管疾患的有效方法。 $AZ_{MRCP} > AZ_{US} > AZ_{CT}$ 表明MRCP诊断胆胰管疾患的效能优于超声和CT,采用标准正态离差 $(AZ1 - AZ2) / \sqrt{SE2(AZ1) + SE2(AZ2)}$ 检验三种诊断方法是否有统计学差异。其中SE(AZ1)为AZ的标准误,三者分别为0.10,0.10,0.051,MRCP与CT间 $Z = 0.75$,双侧 $P > 0.25$ 。

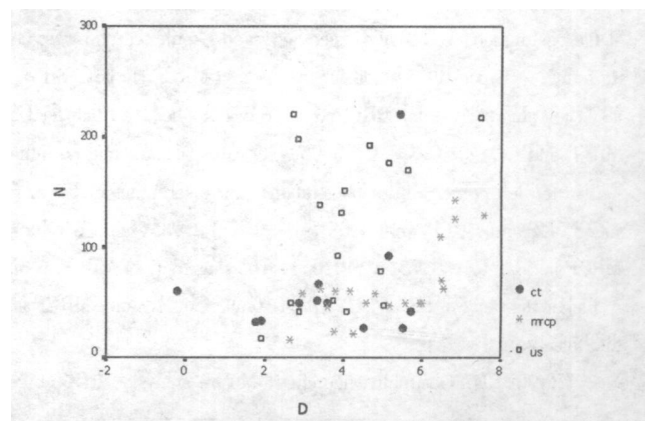


图1 漏斗图
Funnel plot

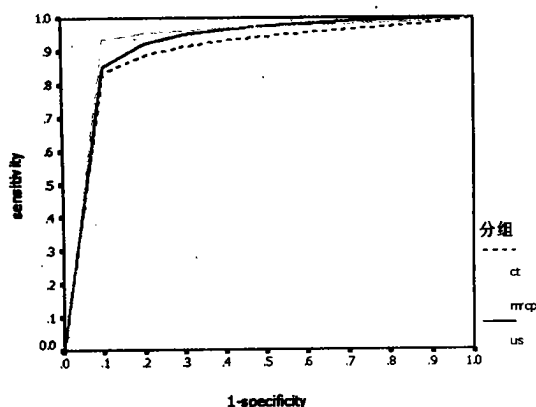


图2 Summary ROC(SROC) 曲线图

Summary receiver operating characteristic curve

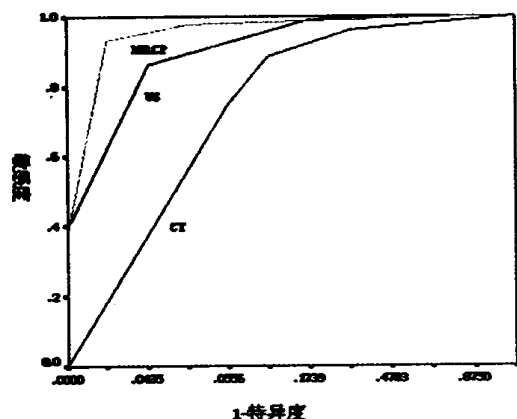


图3 ROC 曲线

receiver operating characteristic curve

2.2.2 按病变部位、性质的比较性研究: MRCP 诊断胆胰系恶性占位敏感度最高, 超声及 CT 的诊断水平相近, 经校正 X^2 检验及精确概率检验, MRCP 与超声和 CT 间有显著性差异, $p < 0.05$ 。三者中, 超声的特异度最高, 达 100%。同时与 CT 比较, 超声具有更高的准确度, 阴性似然比也更接近 0, 所以在诊断恶性胆道梗阻病变时, 超声较 CT 略具优势。

在诊断胆胰系结石过程中, MRCP 敏感度明显高于超声及 CT, 经 X^2 检验 MRCP 与超声和 CT 间有显著性差异, X^2 值分别为 10.058 和 5.046, $p < 0.05$ 。诊断胆囊结石 MRCP 敏感度最高, 为 92%, 超声及 CT 的诊断水平相近, 敏感度均为 83%, 经检验三者无显著性差别, 但与 CT 比较, 超声具有更高的阳性似然比。诊断胆总管结石三种方法差异较显著, MRCP 诊断能力最高, 敏感度 92%, 超声诊断水平最低, 敏感度 39%, CT 居中 (62%), 经检验 MRCP 与超声有显著性差别 ($X^2 = 17.412$, $p < 0.001$)。超声在诊断肝内胆管结石病变中独具有优势, 敏感度、特异度、准确度均达 100%。

MRCP、超声及 CT 诊断胆胰系炎症病变的敏感度均较低, 其中超声具有较高的诊断效能, 其敏感性、特异度、准确度均高于 MRCP 及 CT, 阴性似然比也更接近 0。经 X^2 检验三者间无显著性差异。对胆囊炎的诊断能力, 超声较 CT 和 MRCP 的敏感度、特异度、准确度都要高, 另外, MRCP 的敏感度、特异度、准确度及阳性、阴性似然比等指标均较 CT 要好, 诊断胆囊炎能力优于 CT。然而超声在诊断胆管炎过程中, 诊断力却极

低, 敏感度仅为 9%, MRCP 诊断能力较高, 达 50%, CT 为 20%, 经检验三者之间无显著性差异。胰腺炎诊断最好方法为 CT, 敏感度为 86%, 超声次之, 为 63%, MRCP 诊断水平很低, 敏感度仅为 18%。经校正 X^2 检验, CT 与 MRCP 间有显著性差异 ($X^2 = 5.403$, $p < 0.05$)。

3 讨论

现有的对影像检查手段的选择及其诊断效能的认识, 是临床积累的经验, 样本量不够大且代表性不全面, 并由于不同影像科室研究的侧重不同, 研究结果不能避免有所偏差, 从而不能为临床提供最佳证据。而对大多人群进行所有影像学检查并对比研究又是不可能完成的, 因为这需要长期的工作并花费巨大。循证医学研究可以通过 meta 分析, 将个人的经验与能获得的最佳的外部证据融为一体, 对各种成像技术、诊断方法的效能作出客观、准确、综合的评价, 避免凭经验选择的盲目性或者过分相信文献资料中作者推荐的片面性, 对影像诊断和临床工作帮助极大。

综合接受者工作特征 (summary receiver operating characteristic, SROC) 分析是总结、合并多个不同诊断研究真、假阳性率的一种 meta 分析方法。对同一检测指标的多个不同试验进行 Meta 分析, 可根据它们的比值比 (odds ratio, OR) 的权重, 用一条 ROC 曲线表示出来, 这条曲线称为 SROC 曲线, 从这条 SROC 曲线得到该组研究的敏感度和特异度, 这样的方法称 SROC 法, 或集成 ROC 法。对于 SROC 分析, 可采用 Q^* 表示诊断试验的准确性。

异质性检验, 即统计量的齐性检验是 Meta 分析前进行的必要工作。目的是检查各个独立研究的结果是否具有一致性, 即可合并性。本研究中 US 的研究结果具有异质性, 这是由于超声的诊断效能易受个人诊断技能的影响, 不同的诊断标准可造成一定的差异性, 另外可能与本研究中纳入一定的功能性 US 诊断文章有关。由于异质性的存在, 本文不能采用传统的加权合并分析, 而是采用 ROC 分析方法, 因为传统的加权合并分析不能纠正各研究的阳性诊断标准不同所造成的差异, 而 ROC 分析不受诊断阈值变化的影响。为避免阈值不同所造成混淆, 诊断试验 meta 分析多采用 ROC 法。

本文通过对目前诊断梗阻性黄疸的非侵入性影像诊断方法 (US, CT 和 MRCP) 的 meta 分析, 说明 MRCP 比 CT、US 诊断能力高。通过 SROC 曲线分析可以看出 MRCP 线最靠近左上角, Q^* 值高于 US 和 CT, 虽经检验无显著性差别, 也说明 MRCP 具有较好的诊断效能。本文 US Q^* 值高于 CT, 并且曲线与 MRCP 部分相交重叠, 表现出较高诊断效能, 这与部分 CT 诊断能力高于 US 的文献不符, 原因可能由于本文纳入较多的功能性 US 诊断文章有关。

接收者工作特征 (receiver operating characteristic) 曲线简称 ROC 曲线, 是国际公认的比较、评价 2 种或 2 种以上影像诊断方法效能 (efficacy) 差异性的客观标准^[2]。ROC 能动态分析、比较不同诊断试验在多个诊断阈值条件下, 其相对应的敏感性、特异性曲线的差异。ROC 曲线下的面积 AZ 表示诊断系统的阳性和阴性诊断结果分布的重叠程度。曲线越靠近左上角, AZ 值就越大, 诊断效果越可靠。临床绝大多数的诊断是 AZ

值位于 0.5~1.0 之间。当 ROC 曲线下面积为 0.9 以上是表示诊断准确性较高^[3]。应用这个客观指标可以对几种影像系统对某种疾病的诊断作出相对性评价。

本研究中 MRCP、US 及 CT 的曲线下面积 (AZ) 分别为 0.985, 0.974, 0.901, 均大于 0.9, 表明 MRCP、US 及 CT 均是诊断胰胆管疾患的有效方法。MRCP 曲线最靠近左上角, AZ MRCP > AZ US > AZ CT, 虽经检验无显著性差别, 仍表明 MRCP 诊断胰胆管疾患的效能优于 US 和 CT。本组在分析各影像诊断方法在不同部位、不同性质病变中的诊断效能过程中仅采用了敏感度、特异度、似然比等指标, 原因是与诊断阳性病例相对应的阴性病例较少有病理等金标准证实, 虽然较 ROC 分析不够全面, 但与以往检出率分析比较, 具有更客观的统计效能。

对于恶性胆道梗阻, MRCP 能直观显示胆管结构、扩张范围及断端形态, 而 US 显示胆管肿瘤由于边界不清或受气体干扰, 其范围不好精确确定。本研究 MRCP 诊断胰胆管恶性占位敏感度最高, 达 100%, 特异性和准确性为 99%, 优于 US 及 CT。但值得注意的是, MRCP 诊断恶性梗阻过程中, 肝癌肝门处转移与肝门部胆管癌易混淆, 总胆管下段、壶腹部和胰头部恶性占位的具体定位易出差错, 必须着重强调 MRCP 结合 MRI 图像综合观察和分析的重要性。

US 由于肠道气体干扰, 它对胆总管下段和胆肠吻合口附近病变检查受限。本组 US 诊断胆总管结石敏感度最低, 仅为 39%, 而对胆管炎的诊断更差, 敏感度仅为 9%, 说明了胆总管下段是超声诊断的盲点。而 CT 缺少多平面成像, 不能提供胆肠吻合口附近、胆道系统的直观解剖, 并由于相当部分胆石和胆汁密度接近, 故不易被检出。文献报道^[4,5], 对胆总管下段、

吻合口附近结石, MRCP 具有很高的检出率 90%, MRCP 诊断胆系结石的敏感度和特异度分别为 89%、90%, 诊断胆总管结石的敏感性为 88%~100%, 特异性为 91%~98%。本研究 MRCP 诊断胆系结石、胆总管结石的敏感度明显高于 US 及 CT, 有显著性差异。

MRCP 因受空间分辨率的限制, 难以显示微小的狭窄和轻微病变。同时对于胰腺病变, 只能显示胰管的阻塞和扩张情况, 有时胰管还显示不良或不显示, 需结合 MRI 图像观察。本研究中 MRCP 诊断胰腺炎症病变的敏感度最低, 敏感度为 28%。低于文献报道。尤其在显示胆囊炎和胰腺炎病变时, 诊断能力不如 US 及 CT。而胆管炎的诊断又较其它两种方法占优势。说明除 MRCP 本身诊断局限性外, 与本组研究中胆囊炎比例很大, 而 MRCP 诊断胆囊炎的习惯意识少可能有一定关系。

参考文献

- [1] 吴梅, 郭启勇, 马春梅, 等. 非侵入性影像学方法诊断梗阻性黄疸 (US, CT 和 MRCP) 的 meta 分析[J]. 中国医学影像技术, 2004, 20(4): 608-613
- [2] 高培毅, 林燕, 张红梅. 颅内恶性胶质瘤术后早期 MR、CT 对残留肿瘤的检出的受试者操作特性分析[J]. 中华放射学杂志, 2000, 34(4): 240-243
- [3] 余松林. 医学统计学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 170-173
- [4] Lomas DJ, Bearcroft P. WP, Gimson AE. MR cholangiopancreatography: prospective comparison of a breathhold 2D projection technique MRCP[J]. Eur Radiol, 1999, (9): 1411-1417
- [5] Becker CD, Grossholz M, Becker M, et al. Choledocholithiasis and bile duct stenosis: diagnostic accuracy of MR cholangiopancreatography [J]. Radiology, 1997, 205(2): 523

(上接第 25 页)

综上所述, 随着肿瘤的发展, nm23 和 S-100 蛋白的表达有下降的趋势, 肿瘤在逐步发展过程中, 机体免疫功能受到抑制, 使肿瘤得以进行性生长。鉴于 nm23 和 S-100 蛋白的异常表达在皮肤黑色素瘤的恶性进展过程中所起的重要作用, 检测 nm23 和 S-100 蛋白的表达有助于判断机体免疫状态, 且可作为判断黑色素瘤恶性程度及预后的指标之一。因此检测 nm23 和 S-100 蛋白, 可以较客观准确地作为判断皮肤黑色素瘤浸润和转移的生物学指标, 为皮肤黑色素瘤的治疗及预后提供依据。

参考文献

- [1] Steeg PS, Bevilacqua G, Kopper L, et al. Evidence for a novel gene associated with low tumor metastasis potential[J]. Natl Cancer Inst, 1998, 80: 200-204
- [2] Hennesy C, Henry JA, May FEB, et al. Expression of the antimetastatic

gene nm 23 in human breast cancer an association with good prognosis [J]. J Natl Cancer Inst, 1991, 83: 281-283

- [3] Flores VA, Andal S, Myklebust O, et al. Levels of nm 23 messenger RNA in metastatic malignant melanoma as: inverse correlation to disease progression[J]. Cancer Res, 1992, 52: 6088-6090
- [4] T Sato, M Terai, R Yasuda, et al. Combination of monocyte-derived dendritic cells and activated T cells which express CD40 ligand: a new approach to cancer immunotherapy[J]. Cancer Immunol Immunotherapy, 2004, 53(1): 53-61
- [5] PT Lee, PG Holt, and ASM McWilliam. Ontogeny of rat pulmonary alveolar macrophage function: evidence for a selective deficiency in interleukin-10 and nitric oxide production by newborn alveolar macrophages[J]. Cytokine, 2001, 15(1): 53-57
- [6] Wright-Brown V, McClain KL, Talpaz M, et al. Physiology and pathophysiology of dendritic cells[J]. Hum Pathol, 1997, 28(5): 563-579