中国医学影像技术 2016 年第 32 卷第 8 期 Chin J Med Imaging Technol,2016,Vol 32,No 8

❖胸部影像学

Diagnostic value of perfusion MSCT in differentiating malignant from benign pulmonary nodules: Meta-analysis

*HU Yu, FANG Jin, DENG Dabiao, ZHOU Yani, ZHOU Quan**

(Medical Imaging Center, the First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510632, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the evaluation of MSCT perfusion imaging in differentiating malignant from benign pulmonary nodules using Meta-analysis. **Methods** Chinese or English literatures about the capacity of perfusion CT in the diagnosis of pulmonary nodules in Pubmed, Cochrane collaboration, Cochrane library, Web of science, CNKI and Wanfang data-base from Jan. 2004 to Oct. 2015 were searched. The eligible diagnostic data was extracted from the experiment. The sensitivity and specificity of MSCT perfusion in diagnosing malignant pulmonary nodules were pooled along with 95% confidence intervals (CI) by Meta-Disc version 1.4, and the summary ROC was drawn to acquire the area beneath it. **Results** Totally 18 literatures with 1 221 pulmonary nodules, including 780 malignant and 441 benign nodules were gathered. Taking three indexes, blood volume (BV), permeability surface (PS) and BV combined with PS as the diagnostic parameters in differentiating malignant nodules, the pooled sensitivities and specificities were 0.91 (95%CI [0.89, 0.93]) and 0.77 (95%CI [0.73, 0.81]) for BV, 0.88 (95%CI [0.85, 0.90]) and 0.83(95%CI [0.79, 0.86]) for PS, 0.91(95%CI [0.88, 0.93]) and 0.91 (95%CI [0.87, 0.94]) for BV combined with PS. The corresponding AUC were 0.92, 0.93 and 0.97. **Conclusion** The sensitivity and specificity of MSCT perfusion imaging based BV and PS to identify malignant pulmonary nodules are high. Combination of PS with BV as the diagnostic parameters would be more efficient that can be used as standardized indicators in differential diagnoses.

[**Key words**] Pulmonary nodules; Tomography, X-ray computed; Perfusion imaging; Meta-analysis
DOI:10.13929/j.1003-3289.2016.08.020

MSCT 灌注成像鉴别诊断肺结节良恶性:Meta 分析

胡 钰,方 进,邓达标,邹亚妮,周 全*

(暨南大学附属第一医院医学影像中心,广东 广州 510632)

[**摘 要**] **目的** 应用 Meta 分析方法评价 MSCT 灌注成像鉴别诊断肺结节良恶性的价值。**方法** 检索 Cochrane 图书馆、Cochrane 协作网、Pubmed、Web of science、中国知网及万方数据库中于 2004 年 1 月—2015 年 10 月发表的有关 CT 灌注成像诊断肺结节的中英文文献,提取符合纳入标准的诊断试验数据。采用 Meta disc 1.4 分别汇总 MSCT 以不同灌注参数[血容量(BV)、表面通透性(PS)、BV+PS]诊断恶性肺结节的敏感度、特异度及 95%可信区间(CI),拟合工作特征曲线(SROC)并计算曲线下面积(AUC)。**结果** 共纳入文献 18 篇,肺结节 1 221 个,其中恶性结节 780 个,良性结节 441 个。依次以 BV、PS、BV+PS 作为灌注诊断指标进行分析,其汇总敏感度分别为 0.91[95%CI(0.89,0.93)]、0.88[95%CI(0.85,0.90)]、0.91[95%CI(0.88,0.93)],汇总特异度分别为 0.77[95%CI(0.73,0.81)]、0.83[95%CI(0.79,0.86)]、0.91[95%CI(0.87,0.94)];相应 AUC 分别为 0.92、0.93、0.97。**结论** MSCT 以 BV、PS 作为灌注诊断参数对鉴别肺结节良恶性具有较高的敏感度及特异度,当二者结合时诊断效能更高,可作为鉴别诊断的标准化灌注指标。

[**第一作者**] 胡钰(1991—),女,四川成都人,在读硕士。研究方向:胸部影像诊断方向。E-mail: hannah328@qq.com
[**通信作者**] 周全,暨南大学附属第一医院医学影像中心,510632。E-mail: tzq@jnu.edu.cn
[**收稿日期**] 2016-03-09 [**修回日期**] 2016-06-18

［关键词］　肺结节；体层摄影术，X 线计算机；灌注成像；Meta 分析
［中图分类号］　R734.2；R814.42　［文献标识码］　A　［文章编号］　1003-3289(2016)08-1226-05

肺癌是世界范围内癌症致死的首要原因[1]。早期肺癌常表现为肺结节，其倍增时间较长，早期诊断及手术干预可提高其生存率。CT 增强扫描是诊断肺癌的常规手段，但仅从形态学及强化表现上难以鉴别肺结节良恶性。CT 灌注成像利用不同数学模型可在毛细血管水平敏感量化活体组织的血流参数，评价结节的灌注模式。MSCT 具有扫描快、射线量少、Z 轴覆盖广的优点，可实现整个结节的容积扫描，并可量化多个灌注指标，揭示其血供来源及间质结构，从而可帮助结节的定性诊断。但不同参数诊断肺结节性质的差异较大，结论也不一致。本研究分别对 MSCT 以不同灌注参数诊断肺结节良恶性的试验数据进行 Meta 分析，以期为设定标准化灌注参数提供依据。

1　资料与方法

1.1　检索文献　检索 Cochrane 图书馆、Cochrane 协作网、Pubmed、Web of science、中国知网及万方数据库中 2004 年 1 月—2015 年 10 月发表的、关于 CT 灌注成像诊断肺结节的中英文文献。中文检索词为“CT 灌注成像”、“肺结节”、“肺癌”；英文检索词为“computed tomography perfusion”、“pulmonary nodules”、“lung cancer”。由 2 名医师独立完成检索，并请图书馆文献检索专业人员全面参与检索，初步阅读摘要后筛选，如有分歧经讨论或咨询专家后达成一致；随后阅读全文并检索文后参考文献，以获得符合纳入标准的文献。

1.2　纳入及排除标准　纳入标准：①检索语言为中、英文，且中文期刊为北大中文核心期刊；②以评价 MSCT 灌注成像诊断肺结节的价值为研究目的；③以肺结节为研究对象；④研究的结节总数≥20 例；⑤将病理或随访转归结果作为诊断的金标准；⑥研究可提供以血容量(blood volume，BV)、表面通透性(permeability surface，PS)或二者结合分别诊断恶性肺结节的真阳性值(true positive，TP)、假阳性值(false positive，FP)、假阴性值(false negative，FN)及真阴性值(true negative，TN)。排除标准：①研究对象为非人类；②可能重叠的样本(仅选取质量最高的文献)；③文献类型为综述、信件、文摘；④会议专题论文、未发表的学位论文及制药工业的报告等可能包含阴性成果的研究；⑤联系作者提供补充数据未果。

1.3　获取资料　研究特征：第一作者、发表年、研究类型、性别比、年龄、结节性质、CT 探测器、灌注诊断参数；诊断试验数据：各项灌注指标(BV、PS、BV＋PS)诊断恶性肺结节的 TP、FP、FN、TN 值。

1.4　文献质量评估　由 2 名医师独立提取资料和评估文献质量，运用修订版诊断精确性研究质量评估(quality assessment of diagnosis accuracy studies，QUADAS-2)[2]评价文献质量，按“是”、“否”、“不确定”对各条目进行评判，如有分歧经讨论或咨询专家后达到一致。质量 A 级，基本符合评估标准，偏倚风险极低；B 级，仅符合多数评估标准，存在轻度偏倚可能。

1.5　统计学分析　采用 Meta-disc version 1.4 软件进行统计分析。合并前，由于各研究诊断阈值不全一致，先以综合受试者工作特征(symmetric receiver operator characteristic，SROC)曲线平面散点图及 *Spearman* 相关分析检验各组内数据有无阈值效应引起的异质性。若散点图呈“肩臂”状典型分布，或 *Spearman* 相关分析 $P<0.05$，即阈值效应存在，则不能直接合并单一效应量进行 Meta 分析，反之则可合并。而后采用 *Cochran-Q* 检验以诊断优势比(diagnostic OR，DOR)为效应量进行非阈值效应的异质性检验，$I^2<50\%$表明研究间同质，选用固定效应模型；$I^2\geqslant50\%$则存在异质性，选用随机效应模型；依照异质性检验结果选择是否合并效应量，如可合并，则按所选效应模型合并敏感度、特异度及相应的 95%可信区间(confidence interval，CI)；拟合 SROC 曲线并计算 Q^* 值及曲线下面积(area under the curve，AUC)。逐一排除纳入的文献后，对余下文献行 Meta 分析，所得合并统计量变化不明显，表明纳入研究稳定性佳。发表性偏倚采用 Review Manager 5.3 制作漏斗图观察。

2　结果

2.1　纳入文献情况及质量评级　初步检索获取 300 篇文献，其中英文文献 192 篇，中文文献 108 篇，按照纳入、排除标准筛选、阅读文献后，终纳入 18 篇文献[3-20](图 1)，包括 4 篇英文文献和 14 篇中文文献。其中质量评级为 A 级 11 篇，B 级 7 篇(表 1)；纳入研究肺结节共 1 221 个，其中恶性结节 780 个，良性结节 441 个，各纳入研究中提取的诊断试验数据见表 2。

2.2　异质性检验　3 组灌注参数的阈值效应检验显示，SROC 平面散点图均无“肩臂”状分布，BV、PS、BV＋PS 的 *Spearman* 相关系数分别为 0.43、0.43、0.48，*P* 均

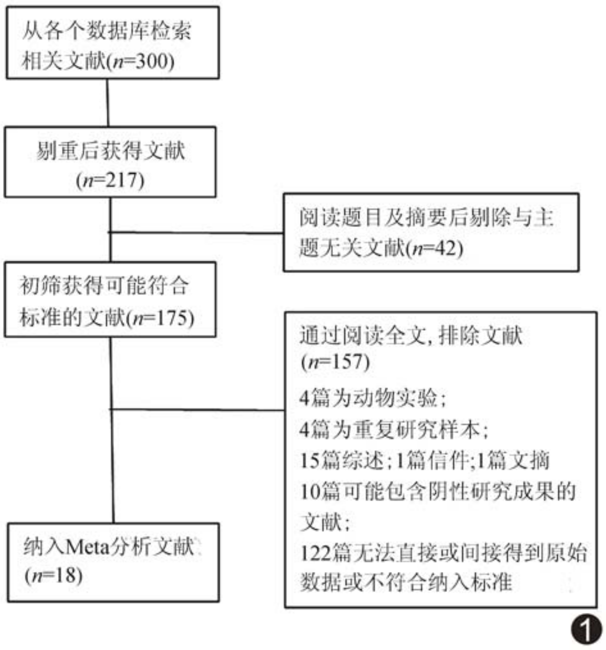

图 1 文献筛选流程图

>0.05;3 组灌注参数诊断恶性肺结节的组内研究间不存在阈值效应引起的异质性。以合并 DOR 为效应量,采用森林图及 *Cochran-Q* 检验显示 BV、PS 和 BV+PS 的综合 DOR 值为 43.02、38.73 和 119.95,*Cochran-Q* 值分别为 11.63、10.66 和 7.11(P 均>0.05),I^2 均为 0,即各组内研究间不存在非阈值效应引起的异质性。以 MSCT 灌注成像参数 BV、PS、BV+PS 诊断恶性肺结节的 *Cochran-Q* 异质性检验及 SROC 曲线见图 2。

2.3 敏感度及特异度汇总分析 依次以 BV、PS、BV+PS 为诊断参数,通过固定效应模型汇总后敏感度分别为 0.91[95%CI(0.89,0.93)]、0.88[95%CI(0.85,0.90)]、0.91[95%CI(0.88,0.93)],汇总特异度分别为 0.77[95%CI(0.73,0.81)]、0.83[95%CI(0.79,0.86)]、0.91[95%CI(0.87,0.94)]。BV、PS 及 BV+PS 对应的 SROC 曲线 AUC 分别为 0.92、0.93 和 0.97,其中 BV+PS 的 AUC 最大,见图 2。

2.4 文献敏感性分析 逐一排除各研究后,汇总结果基本无变化,纳入研究稳定性佳。

2.5 发表性偏倚分析 漏斗图显示,纳入研究分布大致对称,无明显发表偏倚(图 3)。

3 讨论

MSCT 利用电影模式、多层同层技术及首过灌注计算模型,可提高灌注参数的真实性及可重复性[21],可同时显示肺结节的形态与功能学特征,具有极高的诊断效能。

本研究纳入了多种病理类型的肺结节,加大了样本量,且样本代表性好,并通过金标准检验。金标准与待评价试验彼此独立,且二者结果均用双盲法评价,表明纳入研究的质量及可靠度高。但因早期肺灌注成像

表 1 各纳入文献的研究特征及质量评级

第一作者	发表年	研究类型	性别比(男∶女)	中位或平均年龄(岁)	结节性质(恶性/良性,个)	CT 探测器(排)	诊断参数	质量评级
Sitartchouk I[3]	2008	前瞻性	25∶32	63.0	57(51/6)	64	①	B
Li Y[4]	2010	前瞻性	52∶25	55.7	77(46/31)	64	①	A
Shan F[5]	2012	前瞻性	31∶24	55.0	65(43/22)	64	①②③	A
Shu SJ[6]	2012	前瞻性	38∶34	52.8	144(76/68)	64	①②③	A
舒圣捷[7]	2011	回顾性	NR	NR	108(72/36)	64	①②③	A
李雪萍[8]	2014	回顾性	32∶18	51.3	50(34/16)	NR	①②	B
赵振军[9]	2004	前瞻性	29∶17	58.0	46(29/17)	8	①②③	A
张金娥[10]	2005	前瞻性	50∶38	54.6	88(62/26)	8	①②③	A
丁毅[11]	2007	前瞻性	19∶13	59.0	32(21/11)	64	①②③	A
朱才松[12]	2009	前瞻性	79∶20	62.0	99(74/25)	32	①②③	B
郑纪永[13]	2009	前瞻性	25∶13	56.0	38(23/15)	64	①	A
周科峰[14]	2009	前瞻性	40∶24	54.2	64(34/30)	16	①②	A
夏春华[15]	2011	前瞻性	23∶12	51.5	35(25/10)	16	①②③	B
田兴仓[16]	2013	前瞻性	25∶17	55.0	42(24/18)	16	①②③	A
顾艳[17]	2013	前瞻性	54∶46	59.3	100(50/50)	16	①②③	B
王宗盛[18]	2014	前瞻性	47∶33	60.2	80(48/32)	64	①②③	A
李娜[19]	2015	前瞻性	32∶18	51.3	50(34/16)	64	①②	B
肖慧娟[20]	2015	前瞻性	36∶10	55.6	46(34/12)	NR	①②③	B

注:NR:未提及;①:BV;②:PS;③:BV+PS

表 2　各纳入文献的诊断试验数据(例)

第一作者	BV				PS				BV+PS			
	TP	FP	TN	FN	TP	FP	TN	FN	TP	FP	TN	FN
Sitartchouk I[3]	34	1	5	17	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Li Y[4]	43	3	28	3	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Shan F[5]	42	8	14	1	37	5	17	6	40	3	19	3
Shu SJ[6]	68	12	56	8	64	8	60	12	72	4	64	4
舒圣捷[7]	64	6	30	8	61	4	32	11	68	2	34	4
李雪萍[8]	30	2	14	4	32	5	11	2	NR	NR	NR	NR
赵振军[9]	29	6	11	0	25	2	15	4	25	2	15	4
张金娥[10]	62	9	17	0	60	2	24	2	60	2	24	2
丁毅[11]	20	2	9	1	16	2	9	5	16	1	10	5
朱才松[12]	70	6	19	4	60	1	24	14	58	1	24	16
郑纪永[13]	21	2	13	2	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
周科峰[14]	32	6	24	2	28	2	28	6	NR	NR	NR	NR
夏春华[15]	22	2	8	3	20	2	8	5	25	1	9	0
田兴仓[16]	21	5	13	3	22	6	12	2	23	3	15	1
顾艳[17]	48	12	38	2	46	12	38	4	44	3	47	6
王宗盛[18]	45	11	21	3	46	7	25	2	44	4	28	4
李娜[19]	30	2	14	4	32	5	11	2	NR	NR	NR	NR
肖慧娟[20]	30	5	7	4	31	4	8	3	33	4	8	1

注:NR:未提及

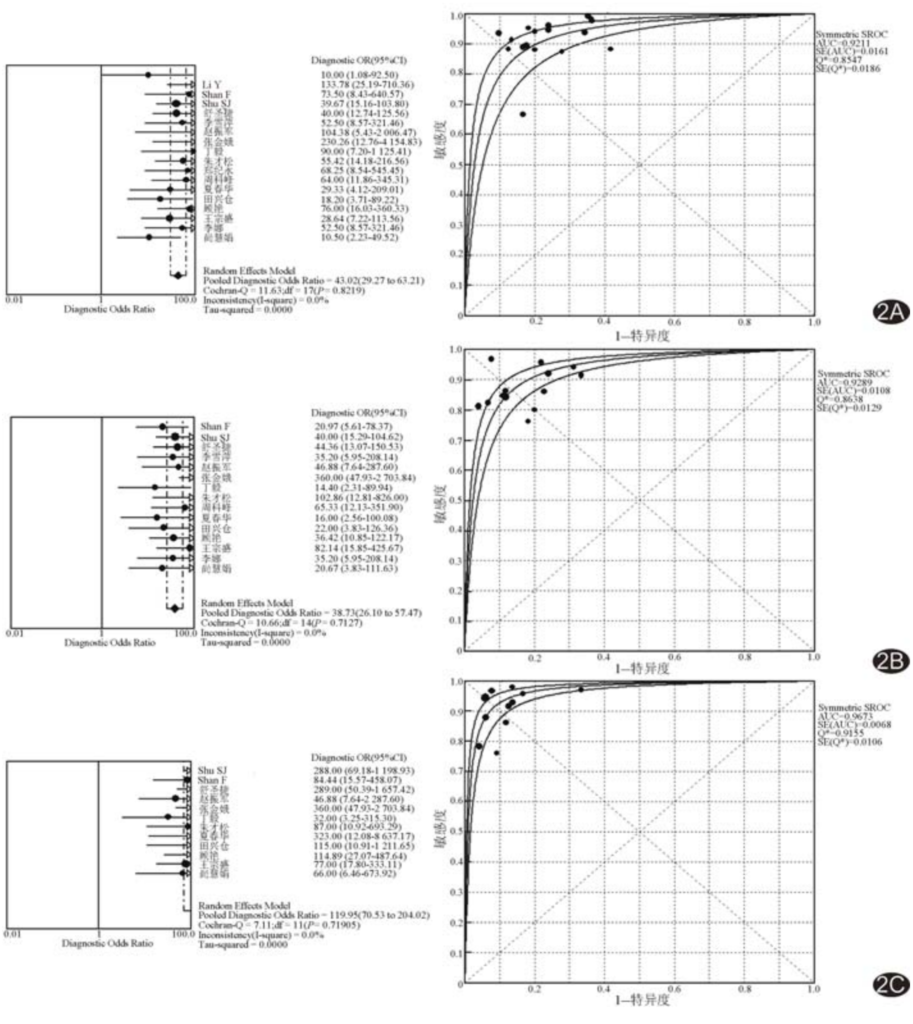

图 2　以 MSCT 灌注成像参数 BV(A)、PS(B)、BV+PS(C)诊断恶性肺结节的 *Cochran-Q* 异质性检验及 SROC 曲线

受探测器宽度的限制,辐射剂量较常规 CT 增强高,国外部分研究未取得伦理学支持,故纳入英文文献较少。

Meta 汇总分析表明 BV 诊断恶性肺结节的敏感度高,但特异度较低。BV 取决于血管管径及毛细血管的开放数量。恶性结节主要由支气管动脉供血[22-23],可释放血管内皮生长因子,使微血管密度增加,且肿瘤血管管壁基底膜欠完整,血管外间隙增大,其血容量较良性结节明显增加,故敏感度高。但富血供的良性结节(如炎性结节、肺硬化性血管瘤等)亦可表现为高灌注高血容量,使 BV 特异度下降。PS 为对比剂经血管内皮进入细胞间隙的单向速率,反映结节内部血管内皮细胞的完整性、细胞间隙及管壁通透性等特征。肺癌的毛细血管发育不成熟,通透性增高,对比剂易经基底膜进入组织间隙,而炎性结节血管发育成熟,基底膜完整,通透性偏低,尽管良恶性结节均可表现为高 BV 值,但通透性差异大,故 PS 较 BV 的特异度升高。将二者同时设定为恶性结节

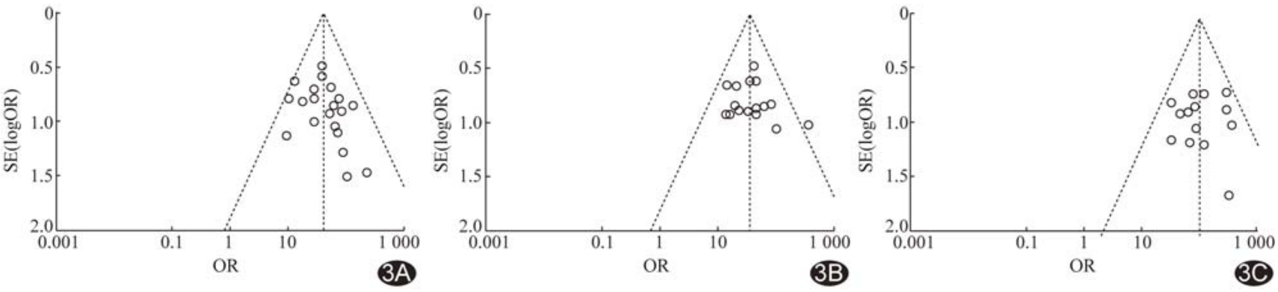

图 3 以 BV(A)、PS(B)、BV+PS(C)为参数诊断恶性肺结节的纳入文献漏斗图

的诊断指标时,兼具极高的灵敏度和特异度,可作为鉴别肺结节良恶性的标准化灌注指标。

本次 Meta 分析纳入研究的诊断阈值不全一致,合并前通过异质性检验,证明无阈值效应引起的异质性,可以对其诊断效能进行汇总评价,但实际运用中尚需要更多大样本、高质量且组织学证实的临床对照试验数据来制定灌注指标的正常值及诊断阈值。

本研究的不足:①不同实验条件,如设备型号、参数设定、扫描方案、对比剂种类与剂量、注射速率快慢以及不同后处理软件测得的灌注参数值存在差异;②部分纳入研究有多组灌注参数的试验结果,本研究仅提取了 3 组数据,而未研究其他参数;③可能因检索不充分而遗漏文献,亦未能获取待发表文献;④限定纳入中英文文献,存在语言偏倚的风险。

总之,随着 CT 灌注软件、数据采集方案、图像重建技术以及造影剂的完善,对肺结节 MSCT 灌注成像技术的认识会更加深入,并为临床提供更多、更准确的血流动力学信息,在肺结节的诊断、鉴别诊断、生物学行为、疗效及预后评估等方面发挥更重要的作用。

[参考文献]

[1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin, 2011,61(2):69-90.

[2] Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, et al. QUADAS-2: A revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. Ann Intern Med, 2011,155(8):529-536.

[3] Sitartchouk I, Roberts HC, Pereira AM, et al. Computed tomography perfusion using first pass methods for lung nodule characterization. Invest Radiol, 2008,43(6):349-358.

[4] Li Y, Yang ZG, Chen TW, et al. First-pass perfusion imaging of solitary pulmonary nodules with 64-detector row CT:Comparison of perfusion parameters of malignant and benign lesions. Br J Radiol, 2010,83(993):785-790.

[5] Shan F, Zhang Z, Xing W, et al. Differentiation between malignant and benign solitary pulmonary nodules: Use of volume first-pass perfusion and combined with routine computed tomography. Eur J Radiol, 2012,81(11):3598-3605.

[6] Shu SJ, Liu BL, Jiang HJ. Optimization of the scanning technique and diagnosis of pulmonary nodules with first-pass64-detector-row perfusion VCT. Clin Imaging, 2013,37(2):256-264.

[7] 舒圣捷,黄晗,刘白鹭,等.64 层 VCT 首过期灌注成像对肺部结节的诊断价值.医学影像学杂志,2011,21(11):1674-1677.

[8] 李雪萍.双源螺旋 CT 灌注孤立性肺结节的诊断技术及临床价值分析.中国 CT 和 MRI 杂志,2014,12(7):49-51.

[9] 赵振军.多层螺旋 CT 肺灌注对肺肿瘤的诊断价值.中国医学影像技术,2004,20(2):232-235.

[10] 张金娥.CT 肺灌注在肺结节诊断中的应用研究.中华放射学杂志,2005,39(10):1041-1045.

[11] 丁毅,张镭,钱晓军,等.64 层螺旋 CT 灌注成像在孤立性肺结节鉴别诊断中的应用.中国医学影像技术,2007,23(2):214-218.

[12] 朱才松,杨军,吕琦,等.多层螺旋 CT 灌注成像在孤立性肺结节鉴别诊断中的应用.上海医学影像,2009,(3):204-208.

[13] 郑纪永,龚洪翰,周俊杰,等.64 层螺旋 CT 灌注成像对孤立性肺结节的鉴别诊断价值.实用放射学杂志,2009,25(5):650-653.

[14] 周科峰,陈佩荣,肖永龙,等.多层螺旋 CT 灌注成像鉴别肺结节的良恶性.实用放射学杂志,2009,25(8):1123-1126.

[15] 夏春华,季亚莉,高斌,等.CT 灌注成像对孤立性肺结节的定性诊断价值.放射学实践,2011,26(3):290-294.

[16] 田兴仓,李文玲,朱力,等.多层螺旋 CT 灌注成像在孤立性肺结节中的诊断价值.实用放射学杂志,2013,29(5):730-733.

[17] 顾艳,周胜利,袁刚,等.肺部孤立性占位 CT 灌注与常规和计算机辅助诊断分析.临床放射学杂志,2013,32(7):963-967.

[18] 王宗盛,顾艳,袁刚,等.肺部孤立性病变 CT 灌注参数与 MVD 相关性分析.放射学实践,2014(7):791-794.

[19] 李娜,袁立华.64 层 CT 灌注孤立性肺结节的诊断技术及临床价值分析.中国 CT 和 MRI 杂志,2015(7):40-42.

[20] 肖慧娟,刘谊和,谭红娜,等.孤立性肺结节双低 CT 灌注与增强成像的比较研究.中国医学计算机成像杂志,2015,21(1):30-33.

[21] Ohno Y. Solitary Pulmonary nodules: Comparison of dynamic first-pass contrast-enhanced perfusion area-detector CT, dynamic first-pass contrast-enhanced MR Imaging, and FDG PET/CT. Radiology, 2015,274(2):563-575.

[22] Yuan X, Zhang J, Ao G, et al. Lung cancer perfusion: Can we measure pulmonary and bronchial circulation simultaneously? Eur Radiol, 2012,22(8):1665-1671.

[23] 马泽鹏,敖国昆,袁小东,等.肺癌双循环血供 CT 灌注的初步研究.临床放射学杂志,2015,34(2):204-207.