

Contrast-enhanced ultrasonographic diagnosis of focal nodular hyperplasia: A Meta-analysis

ZHAO Cai-hong, LI Zhi-xian*, ZOU Liang-ying

(Department of Ultrasound, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

[Abstract] **Objective** To assess the value of contrast-enhanced ultrasonographic diagnosis of focal nodular hyperplasia (FNH) with Meta-analysis. **Methods** Relevant studies in Pubmed, CBM, CNKI and VIP was searched. Study quality was assessed using criteria derived from a quality assessment of diagnostic accuracy studies (QUADAS). Study selection, quality assessment and data extraction were performed by two reviewers independently. Statistical analysis was performed with Meta-disc software. **Results** Seven studies were included and were found to be of moderate methodological quality. Summary sensitivity and specificity was 0.89 and 0.98, respectively, summary positive likelihood ratio was 37.89, summary negative likelihood ratio was 0.19 (all $P < 0.1$), while weighted area under summary receiver operating characteristic was 0.99, standard error was 0.02. There were heterogeneities in these researches. **Conclusion** Diagnostic value of FNH with contrast-enhanced ultrasonography is high, and discussing heterogeneity can improve the level of diagnostic research.

[Key words] Ultrasonography; Focal nodular hyperplasia; Liver neoplasms; Meta-analysis

超声造影诊断肝局灶性结节增生: Meta 分析

赵彩红, 李智贤*, 邹良英

(广西医科大学第一附属医院超声诊断科, 广西 南宁 530021)

[摘要] **目的** 对超声造影诊断肝局灶性结节增生的研究进行 Meta 分析, 评估其应用价值。 **方法** 检索 Pubmed、CBM、CNKI 及维普数据库, 检索相关文献, 采用 QUADAS 工具进行文献质量评价, 分别由两名评价员独立进行文献选择、质量评估及资料提取, 应用 Meta-disc 软件进行统计分析。 **结果** 共纳入 7 篇文献, 质量中等。利用随机效应模型诊断的合并敏感度、特异度分别 0.89、0.98, 合并阳性似然比为 37.89, 合并阴性似然比为 0.19 (P 均 < 0.1); 综合受试者工作特征曲线下面积为 0.99, 标准误为 0.02, 各研究间均存在异质性。 **结论** 超声造影对肝局灶性结节增生有较高的诊断价值, 通过分析和讨论异质性可提高肝局灶性结节增生的诊断研究水平。

[关键词] 超声检查; 局灶性结节增生; 肝肿瘤; Meta 分析

[中图分类号] R575; R445.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2010)06-1116-03

肝局灶性结节增生 (focal nodular hyperplasia, FNH) 是仅次于肝血管瘤的肝脏良性病灶, 在人群中的患病率约为 0.90%; 由非正常排列的肝细胞、Kupffer 细胞、血管和胆管组成, 特征是以星状纤维瘢痕组织为核心向周围呈轮辐状分布的纤维组织分隔^[1]。因常无明显临床症状, 普通超声很难与肝脏其他局灶性病变更鉴别, 但超声造影 (contrast-enhanced

ultrasonography, CEUS) 有一定的特征, 在诊断 FNH 方面有明显的优势^[2]。本组采用 Meta 分析方法对有关 CEUS 诊断 FNH 的文献进行统计分析, 评估其诊断价值。

1 资料与方法

1.1 资料来源 计算机检索 Pubmed、中国生物医学文献数据库 (CBM, 1978—2008 年)、CNKI 数字图书馆 (1979—2008 年)、维普数据库 (1989—2009 年), 手工检索相关杂志。中文检索词: 肝肿瘤、局限性结节状增生、肝局灶性病变更、超声检查; 英文检索词: Liver Neoplasms, Focal Nodular Hyperplasia, Focal Liver Lesions, Ultrasonography。检索策略: (Enhanced Ultrasonography) AND (Liver Neoplasms/Ultrasonography [Mesh]), (Ultrasonography) AND (Focal Nodular Hyperplasia)。

[基金项目] 广西自然科学基金 (桂科自 0728154)、广西医疗卫生重点项目 (重 200841)、广西卫生厅自筹经费项目 (Z-2009078)。

[作者简介] 赵彩红 (1983—) 女, 广西南宁人, 在读硕士。研究方向: 肝局灶性病变更的超声诊断。E-mail: 4632115abcd@163.com

[通讯作者] 李智贤, 广西医科大学第一附属医院超声诊断科, 530021。E-mail: gxydlzx@163.com

[收稿日期] 2009-12-04 **[修回日期]** 2010-02-22

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:①采用 CEUS 诊断肝脏肿瘤、肝脏局灶性病变(含 FNH)的文献;②病例数≥30 例;③有金标准(病理学证据或增强 CT 或 MRI 结果)的对比;④有四格表资料或经计算可获得四格表资料,发表文种仅限于中文和英文。排除标准:①文献类型属综述及个案报道;②数据重复发表。

1.3 资料提取和质量评价 用诊断性试验准确性质量评价工具(quality assessment of diagnostic accuracy studies, QUADAS)^[3]评价文献质量及发生偏倚的可能性,每篇文献按“是”、“否”、“不清楚”三个标准进行评价,若 14 条质量评价标准均满足,存在偏倚的可能性极低,评 A 级;若其中任何一条或多条评价标准仅部分满足,存在偏倚的可能性为中等,评 B 级;若其中任何一条或多条评价标准完全不满足即未采用或不正确,存在高度偏倚的可能性,评 C 级。分别由两名评价员独立进行质量评估及资料提取,有分歧时通过讨论解决。

1.4 统计学分析 采用诊断试验 Meta-disc 软件计算纳入文献合并的敏感度、特异度、阳性及阴性似然比并进行异质性检验,检验水准 $\alpha=0.1$,用 P 值评估是否存在异质性,若 $P \geq 0.1$,不存在异质性;若 $P \leq 0.1$,则存在异质性。进行综合受试者工作特征(summary receiver operating characteristic, SROC)曲线拟合分析,获得 SROC 曲线下面积(area under curve, AUC)。

2 结果

2.1 纳入研究特点 最初检索到相关文献 1000 多篇,通过阅读题目、摘要及全文进行筛选,最终有 7 篇文献^[4-10]符合纳入标准,纳入病例共 796 例,病灶 861 个,其中英文文献 5 篇,中文文献 2 篇,发表时间 2001—2008 年;中国研究 4 项,德国、加拿大、意大利各有 1 项研究;各研究均报告了 CEUS 诊断 FNH 的参考标准及动脉相轮辐状的显示情况,4 项研究^[7-10]报告了中央瘢痕的显示情况(表 1);所有文献 FNH 总病例数 84 例,纳入总病灶 91 个;其中一项研究^[9]中 FNH 患者男 3 例,女 28 例,另一项研究^[10]患者均为女性(共 10 例),余文献未具体报告。

2.2 方法学质量评价 纳入的 7 篇文献中,3 篇^[5-6,10]为前瞻性研究,1 篇^[7]为回顾性研究,余未说明。纳入文献评分均为 B 级。7 项研究均包含了各类病灶与易混淆的局灶病变,且均描述了 CEUS 的实施方法;6 项研究^[5-10]中部分病例最终诊断标准为增强 CT 或 MRI,并结合了临床或生化检查结果;1 项研究^[4]所有病例均经超声引导下活检或手术病理证实,总

体 7 项研究纳入病例均接受了 2 种或 2 种以上金标准检查;4 项研究^[7-10]明确报告采用了盲法;1 项研究^[7]是连续选择病例;5 项研究^[5,7-10]是 2~3 位阅片者;2 项研究^[5,10]采用的造影剂为利声显(Levovist),余均为声诺维(SonoVue)。

2.3 Meta 分析结果 7 篇文献随机效应模型合并的敏感度为 0.89(95%CI:0.81~0.95,图 1),各研究之间存在异质性($P=0.02, I^2=58.60\%$);合并特异度为 0.98(95%CI:0.96~0.99,图 2),各研究之间存在异质性($P=0.01, I^2=63.00\%$);合并阳性似然比为 37.89(95%CI:17.01~84.40),各研究之间存在异质性($P=0.05, I^2=52.10\%$);合并阴性似然比为 0.19(95%CI:0.09~0.41),各研究之间存在异质性($P=0.06, I^2=49.90\%$);SROC 的 AUC 为 0.99,标准误 0.02(图 3)。

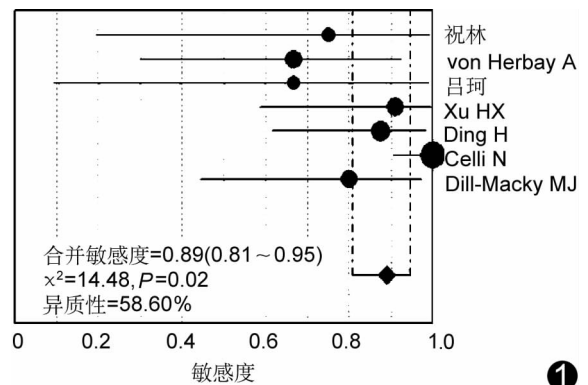


图 1 7 项研究的合并敏感度

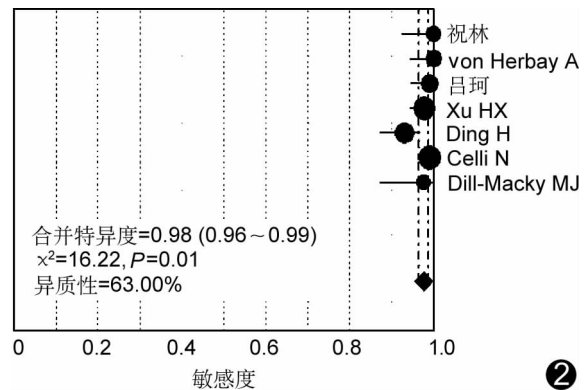


图 2 7 项研究的合并特异度

表 1 纳入文献的基本特征

序号	第一作者	研究国家(发表年)	真阳性 (例)	假阳性 (例)	假阴性 (例)	真阴性 (例)	FNH 大小 (mm)	轮辐状显示率 (%)	中央瘢痕显示率 (%)
1	祝林	中国(2008)	3	0	1	48	不清楚	75.00	不清楚
2	von Herbay A	德国(2002)	6	0	3	63	不清楚	67.67	不清楚
3	吕珂	中国(2007)	2	1	1	99	不清楚	67.67	不清楚
4	Xu HX	中国(2006)	10	4	1	175	15~58	27.27	36.36
5	Ding H	中国(2004)	14	9	2	122	15~65	56.25	31.25
6	Celli N	意大利(2006)	38	2	0	206	18~80	78.95	42.10
7	Dill-Macky MJ	加拿大(2001)	8	1	2	40	20~130	30.00	60.00

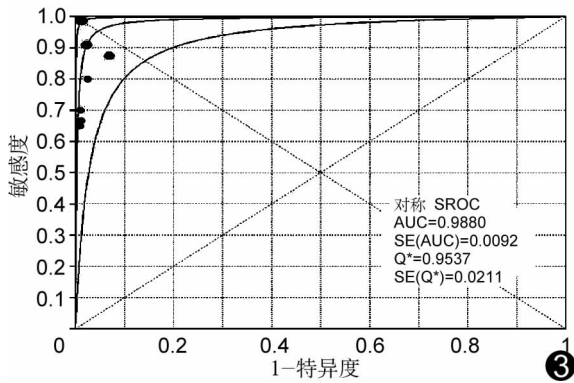


图 3 7 项研究的 SROC 的 AUC

3 讨论

3.1 CEUS 对 FNH 的诊断价值 FNH 是良性病变,极少导致出血及恶变^[11],如诊断明确,除大病灶、压迫肝被膜或重要组织引起腹部症状者,一般可不手术而定期随访观察,因此术前明确诊断尤为重要。FNH 在注射超声造影剂后不同时期的特征表现为:动脉相呈典型的离心性轮辐状增强,门脉相、延迟相为等增强或高增强,是 CEUS 诊断肝 FNH 的重要特征,能与肝腺瘤、肝癌等其他富血供病灶鉴别^[11-12];本组有 4 项研究^[4-6,8]以此为诊断标准,2 项研究^[7,9]诊断标准为动脉相均匀增强,门脉相、延迟相高或等增强,1 项研究^[10]以三个时期均高增强为诊断标准。此外,4 项研究^[7-10]结合门脉或延迟相出现中央瘢痕的特征可进一步提高超声造影的诊断率。

本组 3 项研究^[6-8]指出动脉相造影剂充盈时间过快不易于轮辐状的观察,但通过逐帧回放或小剂量造影剂再次注射观察有助于解决。本组 2 项研究^[5-6]诊断 FNH 敏感度偏低为 67.00%,可能是纳入 FNH 病例数较少,但 Meta 分析统计显示 CEUS 诊断 FNH 有较高的合并敏感度(0.89)和特异度(0.98),SROC 曲线下面积为 0.99,有较高的临床应用价值。

3.2 异质性来源分析 本组收入病例均接受了 2 种或 2 种以上金标准检查,可能存在多重参照的偏倚;3 项研究^[4-6]未说明阅片者在诊断时是否知道其他影像学结果,可能存在诊断试验的判读偏倚;2 项研究^[7,9]中纳入的病例数较大;所占权重也较大。另有研究报道^[13]CEUS 鉴别直径小于 3 cm 的 FNH 与其他富血供的肿瘤比较困难,本组也认为病灶大小是影响同质性因素之一,但因纳入文献中 3 篇^[4-6]未提供 FNH 大小,故未能以其大小为指标进行亚组分析;异质性也可来源于仪器设备灵敏度、操作诊断医师的经验。

3.3 检索局限性 ①虽然采取了广泛的检索策略,但未能获取未发表的文献,因而不能排除潜在的发表偏倚。虽然通过统计学方法可以对治疗性试验的发表偏倚加以纠正,但目前

还没有针对诊断试验的适宜方法。②检索文献的语种局限于中文和英文,可能会造成漏检其他的语种偏倚。

总之,CEUS 对 FNH 有较高的诊断价值,通过 Meta 分析和讨论异质性旨在今后提高 FNH 的诊断研究水平。

【参考文献】

- [1] Nguyen BN, Fléjou JF, Terris B, et al. Focal nodular hyperplasia of the liver: a comprehensive pathologic study of 305 lesions and recognition of new histologic forms. *Am J Surg Pathol*, 1999, 23 (12):1441-1454.
- [2] 周元媛,张瑞芳,秦石成.超声造影对肝脏瘤样病变的诊断及鉴别诊断. *中国介入影像与治疗学*, 2009, 6(5):823-825.
- [3] Whiting PF, Weswood ME, Rutjes AWS, 等. QUADAS 评价:一种用于诊断性研究的质量评价工具(修订版). *中国循证医学杂志*, 2007, 7(7):531-536.
- [4] 祝林,李丹丹,李娜,等.超声造影在肝脏局灶性病变鉴别诊断中的应用研究. *潍坊医学院学报*, 2008, 30(4):308-309.
- [5] von Herbay A, Vogt C, Häussinger D. Pulse inversion sonography in the early phase of the sonographic contrast agent levovist: differentiation between benign and malignant focal liver lesions. *J Ultrasound Med*, 2002, 21(11):1191-1200.
- [6] 吕珂,姜玉新,戴晴,等.超声造影对肝脏局灶性病变的诊断价值. *中国医学影像技术*, 2007, 23(10):1527-1530.
- [7] Xu HX, Liu GJ, Lu MD, et al. Characterization of focal liver lesions using contrast-enhanced sonography with a low mechanical index mode and a sulfur hexafluoride-filled microbubble contrast agent. *J Clin Ultrasound*, 2006, 34(6):261-272.
- [8] Ding H, Wang WP, Huang BJ, et al. Imaging of focal liver lesions: low-mechanical-index real-time ultrasonography with SonoVue. *J Ultrasound Med*, 2005, 24(3):285-297.
- [9] Celli N, Gaiani S, Piscaglia F, et al. Characterization of liver lesions by real-time contrast-enhanced ultrasonography. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2007, 19(1):3-14.
- [10] Dill-Mackay MJ, Burns PN, Khalili K, et al. Focal hepatic masses: enhancement patterns with SH U 508A and pulse-inversion US. *Radiology*, 2002, 222(1):95-102.
- [11] Herman P, Pugliese V, Machado MA, et al. Hepatic adenoma and focal nodular hyperplasia: differential diagnosis and treatment. *World J Surg*, 2000, 24(3):372-376.
- [12] Nicolau C, Brú C. Focal liver lesions: evaluation with contrast-enhanced ultrasonography. *Abdom Imaging*, 2004, 29(3):348-359.
- [13] 李康,丛淑珍,陈青,等.肝脏局灶性结节性增生超声造影的典型特征和病灶大小的相关性研究. *医学影像学杂志*, 2008, 18(10):1140-1142.