

· Meta 分析 ·

# Spyglass 直视系统及 Spybite 目标活检对不明原因胆道狭窄良恶性鉴别的 Meta 分析

熊丹丹 朱亮 曾春艳 陈幼祥

**【摘要】** 目的 系统评价 Spyglass 直视系统及 Spybite 目标活检对于不明原因胆道狭窄良恶性鉴别诊断的临床价值。方法 计算机检索多个中英文数据库,收集采用 Spyglass 直视系统或 Spybite 目标活检与金标准(病理活检、尸检或长期临床随访)对不明原因胆道狭窄良恶性鉴别的诊断性试验。采用 QUADAS-2 条目评价纳入研究的方法学质量,采用 Meta-DiSc 1.4 软件对其敏感度(SEN)、特异度(SPE)、阳性似然比(+LR)、阴性似然比(-LR)、诊断比值比(DOR)进行异质性检验和合并分析,绘制综合受试者工作特征(SROC)曲线,计算曲线下面积(AUC)。结果 最终纳入 12 个研究,532 例患者参与 Spyglass 直视系统诊断价值研究,525 例患者参与 Spybite 目标活检诊断价值研究。Meta 分析结果显示,Spyglass 直视系统:合并 SPE = 0.90 (95% CI: 0.85 ~ 0.94),合并 SEN = 0.89 (95% CI: 0.85 ~ 0.93),合并 PLR = 7.12 (95% CI: 4.36 ~ 11.64),合并 NLR = 0.12 (95% CI: 0.07 ~ 0.22),合并 DOR = 82.40 (95% CI: 33.73 ~ 201.28),AUC 为 0.957 4。Spybite 目标活检:合并 SPE = 0.98 (95% CI: 0.96 ~ 1.00),合并 SEN = 0.66 (95% CI: 0.60 ~ 0.71),合并 PLR = 13.29 (95% CI: 6.92 ~ 25.53),合并 NLR = 0.37 (95% CI: 0.28 ~ 0.47),合并 DOR = 51.05 (95% CI: 23.58 ~ 110.53),AUC 为 0.939 8。

结论 Spyglass 直视系统善于探测到恶性病变,Spybite 目标活检在确诊恶性病变上更具优势,两者结合可作为诊断不明原因胆道狭窄有效、可行的方法,但所得阴性结果不能完全除外恶性病变。

**【关键词】** Meta 分析; Spyglass 直视系统; Spybite 目标活检; 不明原因胆道狭窄

**Spyglass visual impression and Spybite targeted biopsies for diagnosis of biliary strictures of unknown reasons: a meta-analysis** Xiong Dandan, Zhu Liang, Zeng Chunyan, Chen Youxiang. Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China  
Corresponding author: Chen Youxiang, Email: chenyx102@126.com

**【Abstract】** **Objective** To study the diagnostic value of Spyglass visual impression and Spybite targeted biopsies for biliary strictures of unknown reasons. **Methods** Several Chinese and English databases were electronically searched for studies on biliary strictures diagnosed with Spyglass visual impression and Spybite targeted biopsies compared with golden standard (pathological biopsy, autopsy and long-term clinical follow-up). The methodological quality of the included studies was assessed according to QUADAS-2 items. The software Meta-DiSc (version 1.4) was used to conduct pooling on sensitivity, specificity, positive likelihood ratio, negative likelihood ratio and diagnostic odds ratio (DOR). Heterogeneity test was performed and the summary receiver operating characteristic curve (SROC) was drawn for area under the curve (AUC). **Results** A total of 12 studies met the inclusion criteria, involving 532 patients who received Spyglass visual impression and 525 who received Spybite targeted biopsies. The combined specificity, sensitivity, positive likelihood ratio, negative likelihood ratio and DOR were 0.90 (95% CI: 0.85-0.94), 0.89 (95% CI: 0.85-0.93), 7.12 (95% CI: 4.36-11.64), 0.12 (95% CI: 0.07-0.22) and 82.40 (95% CI: 33.73-201.28) for Spyglass visual impression, and 0.98 (95% CI: 0.96-1.00), 0.66 (95% CI: 0.60-0.71), 13.29 (95% CI: 6.92-25.53), 0.37 (95% CI: 0.28-0.47) and 51.05 (95% CI: 23.58-110.53) for Spybite targeted biopsies, respectively. The AUC on the SROC of Spyglass visual impression and Spybite

DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2018.08.012

作者单位:330006 南昌,南昌大学第一附属医院消化科

通信作者:陈幼祥,Email:chenyx102@126.com

targeted biopsies were 0.957 4 and 0.939 8, respectively. **Conclusion** Spyglass visual impression is useful for detecting malignant lesion, whereas Spybite targeted biopsies is better at confirming malignant diagnosis, which indicates combination of the two methods have good diagnostic value for indeterminate biliary strictures, but their negative results are not perfect in excluding biliary cancer.

**【Key words】** Meta-analysis; Spyglass direct visualization system; Spybite targeted biopsy; Indeterminate biliary stricture

胆道狭窄是消化系统常见疾病,在相关实验室检查、影像学检查及 ERCP 引导下组织活检后仍不能确诊的胆道狭窄为不明原因胆道狭窄,临床上对于不明原因胆道狭窄良恶性病变诊断困难<sup>[1-2]</sup>。以往研究发现约有 15%~24% 被怀疑为恶性胆道狭窄并行手术治疗的患者术后病理发现为良性病变<sup>[3]</sup>。因此提高鉴别良恶性胆道狭窄的手段不仅能提高恶性胆道狭窄病变手术治疗率,还能避免良性病变所致狭窄不必要的手术治疗。

ERCP 最早用于诊断不明原因胆道狭窄<sup>[1]</sup>,但却因 ERCP 介导下细胞刷检及组织活检敏感度低而推广受限,使得胆道镜进一步发展<sup>[4]</sup>。Chen<sup>[5]</sup>首次报道了 Spyglass 的临床前期应用,采用 Spyglass 系统的单人操作胆管镜不仅能够直观呈现胆道内情况,还能够在直视下进行组织活检,逐渐克服传统内镜的局限性,如需要两名经验丰富的内镜医师、有限的可操作性、设备成本高、灌注不良等。Spybite 活检钳通过 S 系统直视下活检取样,大幅度提高了活检的阳性率,达到了靶向活检的目的。本研究采用 Meta 分析方法对目前已发表的相关文献进行分析,为 Spyglass 直视及 Spybite 目标活检对不明原因胆道狭窄良恶性诊断的准确性提供循证医学证据。

## 资料与方法

### 一、文献检索策略

计算机检索 Cochrane Library、Web of Science、Scopus、Embase、Pubmed、Elsevier、Science、中国知网、万方数据库及维普数据库,检索时限均为从 2006 年 1 月至 2017 年 3 月。中文检索词包括 Spyglass 单人操作胆道镜/Spyglass 直接可视化系统/Spybite 组织活检、不明原因胆道狭窄/恶性胆道狭窄;英文检索词包括 Spyglass single-operator peroral cholangiopancreatography/cholangioscopy and Spybite biopsy/single operator cholangioscope, indeterminate biliary strictures/indeterminate strictures/biliary tract diseases/bile duct obstruction/intraductal biliary

diseases。

### 二、纳入与排除标准

1. 纳入标准:(1) 纳入文献均为已发表的 Spyglass 直视系统及 Spybite 目标活检对不明原因胆道狭窄良恶性诊断性实验,且为一次/原始研究,文种限中、英文。(2) 纳入文献中研究对象均为经传统内镜组织取样(包括内镜下细胞刷检、管内活组织切片检查)不能做出明确诊断的胆道狭窄患者,且最终接受手术病理诊断、死亡尸检或长期临床随访(随访时间至少为 6 个月);(3) 纳入文献均能获得 Spyglass 直视系统或在 Spyglass 系统指导下行目标活检独立筛查恶性胆道狭窄的真阳性值(TP)、假阳性值(FP)、假阴性值(FN)、真阴性值(TN)等原始测量数据。

2. 排除标准:(1) 会议报告、书信、综述、评论;(2) 重要资料报告不全者;(3) 重复发表文献;(4) 同一个机构两个研究报告了相同的目标结果时,纳入质量更好的报道。

### 三、文献筛选与资料提取

由两位研究员根据纳入与排除标准独立筛选文献、提取资料,如遇分歧,由第三位研究员参与讨论解决,提取内容包括研究的一般情况(文献编号、年份、作者、国家、研究方法类别、样本量、随访时间、内镜医师人数、平均活检数量),患者信息(平均年龄、性别等),TP、FP、FN、TN。

### 四、方法学质量评价

采用评价诊断性试验质量的 QUADAS (Quality assessment of diagnostic accuracy studies) 工具的基础上制定的 QUADAS-2 评价纳入研究的方法学质量<sup>[6-7]</sup>。

### 五、统计学分析

本研究采用 Meta Disc 1.4 行数据分析:评估纳入研究的异质性,包括阈值效应及非阈值效应。阈值效应评价:每一个研究的精确估计量在综合受试者工作特征(SROC)曲线平面图所形成的图像如果是典型的“肩臂”状分布则提示存在阈值效应。采

用 Cochran Q 评价非阈值效应,  $P$  值及  $I^2$  指数评估其质量, 若  $P > 0.05$ ,  $I^2 < 50\%$ , 提示低统计学异质性; 若  $P < 0.05$ ,  $I^2 > 50\%$ , 提示高统计学异质性, 如结果为高统计学异质性, 则行 Meta 回归及亚组分析, 分析异质性来源。Spyglass 直视系统及 Spybite 组织活检对不明原因胆道狭窄良恶性诊断的价值由拟合 SROC 曲线曲线下面积 (AUC) 评估, AUC 越接近 1, 认为诊断价值越高。Meta 分析中各纳入研究的发表偏倚由 Beggs 秩相关检验及 Eggers 线性回归检验评估。

## 结 果

### 一、文献检索过程

从数据库中初检出相关文献 530 篇, 其中包括内容重复性文献 210 篇、综述性文献 68 篇、摘要及会议文献 108 篇, 内容重复性文献中取质量最高的一篇录入, 在余下的 144 篇文献中排除 132 篇研究内容与 Spyglass 直视及 Spybite 目标活检对诊断不明原因胆道狭窄的诊断性实验不相关文献, 最终 12 篇文献符合纳入及排除标准。

### 二、纳入研究基本特征

根据纳入及排除标准, 最终纳入 12 个研究, 532 例患者参与 Spyglass 直视系统诊断价值研究, 525 例患者参与 Spybite 目标活检诊断价值研究。其中 4 个研究出自于亚洲国家, 8 个研究出自欧美国家, 前瞻性 & 回顾性研究数量比例均等, 包括 5 个多中心

研究。诊断标准中 10 个研究的长期随访时间均至少为 6 个月, Draganov 等<sup>[8]</sup> 及 Hartman 等<sup>[9]</sup> 的研究中只提及平均长期随访时间分别为 21.8 个月、23 个月。部分纳入研究中患者平均年龄及男女比例数据无法获得, 因为该研究中还包含了行 Spyglass 直视下胆管取石术的患者, 具体研究基本特征见表 1。

### 三、纳入研究的方法学质量评价

入选研究的文献质量由 2 位研究员根据 QUADAS-2 评估, 其中在病例流程和进展情况风险评估中, 2 篇<sup>[10-11]</sup> 为低风险, 余研究均为风险情况不确定。在金标准风险评估中, 1 篇<sup>[12]</sup> 为高风险, 4 篇<sup>[9, 13-15]</sup> 为风险情况不确定。在病例选择风险评估中, 5 篇<sup>[8, 12, 16-18]</sup> 为风险情况不确定。所录入 12 个研究的临床适应性评价风险均为低风险。

### 四、Spyglass 直视系统对不明原因胆道狭窄良恶性诊断价值的 Meta 分析结果

通过绘制 SROC 曲线, 提示图像不呈典型“肩臂”状分布, 且通过计算敏感度 (SEN) 对数与 [1-特异度 (SPE)] 对数的 Spearman 相关系数 = 0.328,  $P = 0.389$ , 提示曲线对称, 不存在阈值效应; 对其他来源异质性检验结果:  $SEN \chi^2 = 24.34$ ,  $P = 0.002$ ,  $I^2 = 67.1\%$ ;  $SPE \chi^2 = 14.55$ ,  $P = 0.069$ ,  $I^2 = 45.0\%$ ; 诊断比值比 (DOR) Cochran-Q = 12.72,  $P = 0.122$ ,  $I^2 = 37.1\%$ 。敏感度异质性分析中  $P < 0.05$ ,  $I^2 > 50\%$ , 提示统计学异质性不可忽视, 存在非阈值效应引起的

表 1 入选文献特征表

作者及发表年份	国家	研究方法	病例数		平均年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	性别 (男/女)	随访时间	内镜医 师人数	平均活 检数目
			VI	SB					
Chen 等 <sup>[10]</sup> (2007)	美国	回顾性多中心研究	20	20	-	-	至少 6 个月	-	-
Ramchandani 等 <sup>[18]</sup> (2011)	印度	前瞻性单中心研究	36	33	48.3 ± 12.14	22/14	至少 6 个月	2	-
Chen 等 <sup>[19]</sup> (2011)	美国	前瞻性多中心研究	95	95	-	-	6~12 个月	-	3
	欧洲	临床队列研究							
Kalaitzakis 等 <sup>[16]</sup> (2012)	英国	回顾性多中心研究	104	74	-	-	至少 6 个月	6	3
Draganov 等 <sup>[8]</sup> (2012)	美国	前瞻性配对 设计队列研究	-	26	67.92 ± 13.37	15/11	21.8 个月	3	2
Hartman 等 <sup>[9]</sup> (2012)	美国	回顾性单中心研究	-	28	-	-	23 个月	-	3
Manta 等 <sup>[11]</sup> (2013)	意大利	前瞻性单中心研究	49	42	-	-	至少 12 个月, 平均 24 个月	2	-
Nishikawa 等 <sup>[17]</sup> (2013)	日本	前瞻性队列研究	33	33	67.52 ± 8.00	23/10	至少 12 个月	3	-
Woo 等 <sup>[12]</sup> (2014)	韩国	回顾性单中心研究	31	19	-	-	至少 6 个月	2	2.8
Tieu 等 <sup>[13]</sup> (2015)	美国	回顾性队列研究	36	36	-	-	至少 12 个月	-	-
Kurihara 等 <sup>[15]</sup> (2016)	日本	前瞻性多中心研究	84	75	-	-	至少 6 个月	-	-
Navaneethan 等 <sup>[14]</sup> (2016)	美国	回顾性多中心研究	44	44	-	-	至少 6 个月	6	1

注: VI 指 Spyglass 直视; SB 指 Spybite 目标活检; “-” 表示无法获得

异质性。选用随机效应模型进行合并统计量:合并 SPE = 0.90 (95% CI: 0.85 ~ 0.94), 合并 SEN = 0.89 (95% CI: 0.85 ~ 0.93), 合并 PLR = 7.12 (95% CI: 4.36 ~ 11.64), 合并 NLR = 0.12 (95% CI: 0.07 ~ 0.22), 合并 DOR = 82.40 (95% CI: 33.73 ~ 201.28), 曲线下面积(AUC)为 0.957 4。将每个研究逐一排除后进行敏感度分析,结果显示合并 SEN 及合并 SPE 未见明显改变,提示结果的稳定性较好(图 1)。

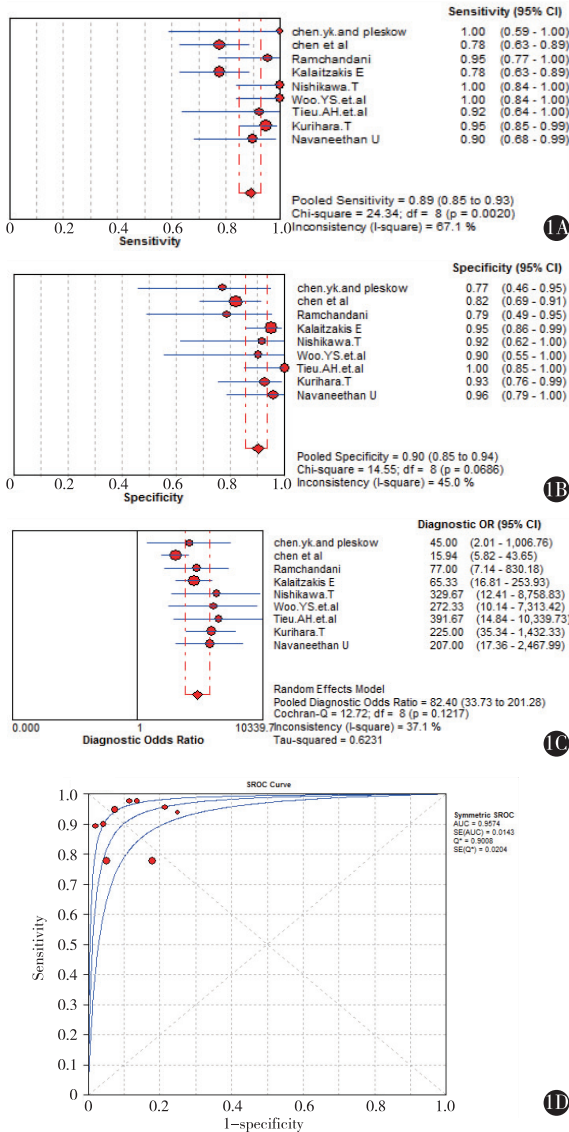


图 1 评价 Spyglass 直视下诊断不明原因胆道狭窄良恶性的诊断性能森林图 1A:合并敏感度;1B:合并特异度;1C:合并诊断试验比值比;1D:综合受试者工作特征曲线

### 五、Spybite 目标活检对不明原因胆道狭窄良恶性诊断价值的 Meta 分析结果

同样通过绘制 SROC 曲线,提示图像不呈典型

“肩臂”状分布,且通过计算灵敏度对数与(1-特异度)对数的 Spearman 相关系数 = 0.214, P = 0.504, 提示曲线对称,不存在阈值效应;对其他来源异质性检验结果:SEN  $\chi^2 = 26.60, P = 0.005, I^2 = 58.6\%$ ; SPE  $\chi^2 = 12.57, P = 0.322, I^2 = 12.5\%$ ; DOR Cochran-Q = 4.22, P = 0.963,  $I^2 = 0.0\%$ 。敏感度异质性分析中 P < 0.05,  $I^2 > 50\%$ , 提示统计学异质性不可忽视,存在非阈值效应引起的异质性。选用随机效应模型进行合并统计量:合并 SPE = 0.98 (95% CI: 0.96 ~ 1.00), 合并 SEN = 0.66 (95% CI: 0.60 ~ 0.71), 合并 PLR = 13.29 (95% CI: 6.92 ~ 25.53), 合并 NLR = 0.37 (95% CI: 0.28 ~ 0.47), 合并 DOR = 51.05 (95% CI: 23.58 ~ 110.53), AUC 为 0.939 8。将每个研究逐一排除后进行敏感度分析,结果显示合并 SEN 及合并 SPE 未见明显改变,提示结果的稳定性较好(图 2)。

### 六、Meta 回归

Spyglass 直视系统及 Spybite 目标活检敏感度异质性分析中均存在非阈值效应引起的异质性,从可能影响异质性的因素(地区、样本量、研究方法)中筛选出研究方法为异质性的因素(RDOR 为 0.53), 样本量为可能异质性因素(RDOR 为 0.30)。

### 七、亚组分析

1.Spyglass 直视系统对不明原因胆道狭窄良恶性诊断的亚组分析:在 9 项研究中,按研究方法不同分为前瞻性研究和回顾性研究两个亚组;按照样本含量是否 > 50 例分为两个亚组,各亚组分析的 Q 值、P 值、 $I^2$  指数、OR 值及 95% CI,见表 2。

2.Spybite 目标活检对不明原因胆道狭窄良恶性诊断的亚组分析:考虑平均活检数目可能为影响敏感度异质性的因素,在 12 项研究中,其中 6 项研究<sup>[10, 11, 13, 15, 17-18]</sup>未具体说明平均活检数目,1 项研究<sup>[14]</sup>平均活检数目仅为 1 块,其余 5 项研究<sup>[8-9, 12, 16, 19]</sup>平均活检数目均为 2~3 块,对于无法判别的良恶性病变,理论上应行多点多处活检,故按平均活检数目是否为 2~3 块分为两个亚组,分析各亚组敏感度的  $\chi^2$  值、P 值、 $I^2$  指数,平均活检数目为 2~3 块亚组 SEN  $\chi^2 = 4.75, P = 0.314, I^2 = 15.8\%$ ; 平均活检数目不为 2~3 块及活检数目无法获取亚组 SEN  $\chi^2 = 18.44, P = 0.005, I^2 = 67.5\%$ 。

### 八、发表偏倚

Spyglass 直视系统对不明原因胆道狭窄良恶性诊断的发表偏倚 Begg 秩相关检验结果:Z = 1.15(连

表 2 Spyglass 直视系统对不明原因胆道狭窄良恶性诊断的亚组分析结果

亚组因素	分组标准	文献篇数	Q 值	P 值	I <sup>2</sup> 指数 (%)	合并效应 OR 值 (95% CI)
研究方法	前瞻性	4 篇	8.42	0.038 0	64.4	73.46 (14.36~375.86)
	回顾性	5 篇	1.99	0.738 3	0	102.52 (37.61~279.43)
样本量	>50 例	3 篇	7.02	0.029 9	71.5	52.91 (12.00~233.40)
	<50 例	6 篇	1.62	0.898 3	0	155.87 (48.04~505.74)

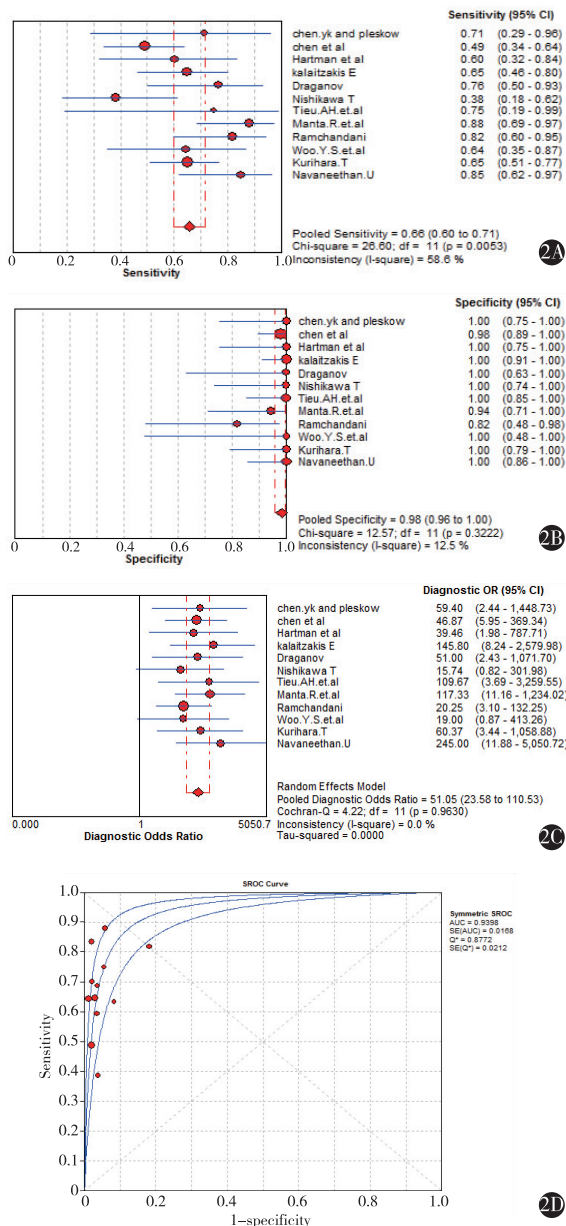


图 2 评价 Spybite 目标活检诊断不明原因胆道狭窄良恶性的诊断性能森林图 2A: 合并敏感度; 2B: 合并特异度; 2C: 合并诊断试验比值比; 2D: 综合受试者工作特征曲线

0, 提示可能存在发表偏倚。Spybite 目标活检对不明原因胆道狭窄良恶性诊断的发表偏倚 Begg 秩相关检验结果:  $Z=2.13$  (连续性校正),  $Pr>|Z|=0.034$  (连续性校正), 说明有统计学意义, Egger'S 直线回归中偏倚中的  $t$  值为 3.36,  $P=0.007$ , 且偏倚中 95% CI (0.846~4.171) 不包含 0, 提示可能存在发表偏倚。

### 讨论

临床上对不明原因胆道狭窄良恶性诊断困难, ERCP 介导下细胞刷检及组织活检因敏感度低而使用受限, 新型经口胆道镜 Spyglass 直视系统及 Spybite 目标活检可能对不明原因胆道狭窄的良恶性诊断有帮助, 在我们的荟萃分析中共纳入了 12 个研究, 结果显示: 采用 Spyglass 直视系统对不明原因胆道狭窄良恶性诊断的 SEN 为 89%, SPE 为 90%, 说明漏诊率为 11%, 误诊率为 10%, PLR 为 7.12, 提示 Spyglass 诊断不明原因胆道狭窄为恶性病变时, 诊断正确的概率是诊断错误的 7.12 倍, NLR 为 0.12, 提示 Spyglass 诊断不明原因胆道狭窄为良性病变时, 诊断错误的概率是诊断正确的 0.12 倍; 对比采用 Spybite 目标活检对不明原因胆道狭窄良恶性诊断的 SEN 为 66%, SPE 为 98%, 说明漏诊率达 34%, 误诊率 2%, PLR 为 13.29 > 7.12, NLR 为 0.37 > 0.12, 说明 Spybite 目标活检诊断不明原因胆道狭窄为恶性病变时, 诊断正确率较 Spyglass 直视诊断正确率更高, 但 Spybite 目标活检诊断不明原因胆道狭窄为良性病变时, 诊断错误发生率较 Spyglass 直视更高。另在诊断人群中, Spyglass 直视系统的 SEN 变化范围 (0.85~0.93) 及 Spybite 目标活检的 SEN 变化范围 (0.60~0.71) 均不大, 诊断稳定性均尚佳。本研究中 Spyglass 直视系统及 Spybite 目标活检诊断不明原因胆道狭窄的 AUC 分别为 0.957 4、0.939 8, 其值均接近于 1 且差异不大, 原因可能为 Spybite 目标活检操作方面较 ERCP 介导下组织活检更先进, 但本研究并未纳入 Spyglass 直视系统及

续性校正),  $Pr>|Z|=0.251$  (连续性校正), 说明无统计学意义; Egger 直线回归中偏倚中的  $t$  值为 4.55,  $P=0.003$ , 且偏倚中 95% CI (0.691~2.187) 不包含

Spybite 目标活检与传统经口胆道镜诊断不明原因胆道狭窄准确率的比较分析文献,故无法在诊断准确性比较上进行量化。综上,因 Spyglass 具有高度敏感度,而 Spybite 具有高度特异度,若两者结合,即在 Spyglass 检查的情况下进行 Spybite,可较为准确的对不明原因胆道狭窄进行良恶性诊断,并且较金标准(手术病理)最大的优势是微创。

因纳入研究的国家、研究方法、研究对象男女比例、平均年龄、随访时间、取活检数均不尽相同,本研究对文献异质性进行检验,结果显示 Spyglass 直视系统诊断方式 SEN:  $P = 0.002$ ,  $I^2 = 67.1\%$ ; Spybite 目标活检诊断方式 SEN:  $P = 0.005$ ,  $I^2 = 58.6\%$ ,提示均需考虑异质性来源, Spyglass 直视系统诊断方式异质性更高,结合本研究亚组分析:(1)前瞻性与回顾性的同类研究亚组比较可看出,前瞻性研究有较高的异质性(64.4%),而回顾性研究异质性为 0,提示回顾性研究在入选对象上可能存在一定选择偏倚。(2)比较大小样本亚组的合并效应结果,小样本亚组合并效应 155.87 (48.04 ~ 505.74) 大于大样本亚组合并效应 52.91 (12.00 ~ 233.40),再次证实了“小样本研究虽然研究质量往往不及大样本,但却更趋向于报告一个较高的效应值”这一不容忽视的、极易导致偏倚的现象<sup>[20]</sup>。另 Nishikawa 等<sup>[17]</sup>、Tieu 等<sup>[13]</sup>、Navaneethan 等<sup>[14]</sup>、Ramchandani 等<sup>[18]</sup>、Woo 等<sup>[12]</sup>、Chen 等<sup>[10]</sup> 研究中均提到 Spyglass 直视下发现有不规则膨大和扭曲血管团、容易渗血、不规则胆道表面或有乳头状突起均提示为恶性病变,但因更为具体规范的 Spyglass 直视诊断标准的缺失,每位内镜医师主观意见差异,导致异质性增高也不容忽视。根据 Spybite 目标活检亚组分析:平均活检数目为 2~3 块亚组的敏感度 ( $I^2 = 15.8\%$ ) 明显小于平均活检数目不为 2~3 块及活检数目无法获取亚组敏感度 ( $I^2 = 67.5\%$ ),提示 Spybite 目标活检诊断方式异质性可能与未有统一活检数目有关。根据发表偏倚结果,我们发现 Spyglass 直视系统及 Spybite 目标活检对不明原因胆道狭窄良恶性诊断均存在发表偏倚,发表偏倚原因可能为大多数研究者只对阳性结果感兴趣,而很少有人关心阴性结果的产生到底是缘于不良的实验设计,还是缘于不正确的假设或检验效度的缺乏,而且编审者更偏好发表阳性结果的研究。但 Sterne 等<sup>[21]</sup> 认为在纳入研究少于 20 个时, Begg 秩相关法和 Egger 线性回归法识别发表性偏倚的敏感度均较

差,故本研究中入选文献发表偏倚程度有待进一步探讨。

此外,本 Meta 分析也存在一定的局限性,(1) 纳入的研究数量不够多;(2) 纳入的研究可能存在一定程度的病例流程偏倚及发表偏倚;(3) 由于 Spyglass 胆道镜诊断对操作者经验和技巧的依赖性较强,提高内镜医师的诊断水平,规范化 Spyglass 直视系统对不明原因胆道狭窄良恶性诊断标准,研究探讨 Spybite 下最佳活检数目,能够推进 Spyglass 系统在内镜中的发展。总之, Spyglass 直视系统善于探测到恶性病变, Spybite 目标活检在确诊恶性病变上更具优势, Spyglass 直视系统与 Spybite 结合可作为诊断不明原因胆道狭窄有效、可行的方法,但所得阴性结果不能完全除外恶性病变。

### 参 考 文 献

[ 1 ] Kalaitzakis E, Webster GJ. Endoscopic diagnosis of biliary tract disease[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2012, 28 ( 3 ): 273-279. DOI: 10.1097/MOG.0b013e328351436e.

[ 2 ] Friman S. Cholangiocarcinoma-current treatment options [ J ]. *Scand J Surg*, 2011, 100 ( 1 ): 30-34. DOI: 10.1177/145749691110000106.

[ 3 ] Wakai T, Shirai Y, Sakata J, et al. Clinicopathological features of benign biliary strictures masquerading as biliary malignancy [J]. *Am Surg*, 2012, 78(12):1388-1391.

[ 4 ] Navaneethan U, Njei B, Lourdasamy V, et al. Comparative effectiveness of biliary brush cytology and intraductal biopsy for detection of malignant biliary strictures: a systematic review and meta-analysis[J]. *Gastrointest Endosc*, 2015, 81 ( 1 ): 168-176. DOI: 10.1016/j.gie.2014.09.017.

[ 5 ] Chen YK. Preclinical characterization of the Spyglass peroral cholangiopancreatography system for direct access, visualization, and biopsy [J]. *Gastrointest Endosc*, 2007, 65 ( 2 ): 303-311. DOI: 10.1016/j.gie.2006.07.048.

[ 6 ] Whiting P, Rutjes AWS, Reitsma JB, 等. QUADAS 的制定:用于系统评价中评价诊断性研究质量的工具[J]. *中国循证医学杂志*, 2007, 7(4):296-306. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2531.2007.04.009.

[ 7 ] 邹兰, 张永, 曾宪涛. QUADAS-2 在诊断准确性研究的质量评价工具中的应用 [J]. *湖北医药学院学报*, 2013, 32 ( 3 ): 201-208. DOI: 10.7543/j.issn.1006-9674.2013.03.004.

[ 8 ] Draganov PV, Chauhan S, Wagh MS, et al. Diagnostic accuracy of conventional and cholangioscopy-guided sampling of indeterminate biliary lesions at the time of ERCP: a prospective, long-term follow-up study[J]. *Gastrointest Endosc*, 2012, 75(2):347-353. DOI: 10.1016/j.gie.2011.09.020.

[ 9 ] Hartman DJ, Slivka A, Giusto DA, et al. Tissue yield and diagnostic efficacy of fluoroscopic and cholangioscopic techniques to assess indeterminate biliary strictures [ J ]. *Clin Gastroenterol*

- Hepatol, 2012, 10 ( 9 ): 1042-1046. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.05.025.
- [ 10 ] Chen YK, Pleskow DK. SpyGlass single-operator peroral cholangiopancreatography system for the diagnosis and therapy of bile-duct disorders: a clinical feasibility study ( with video ) [ J ]. Gastrointest Endosc, 2007, 65 ( 6 ): 832-841. DOI: 10.1016/j.gie.2007.01.025.
- [ 11 ] Manta R, Frazzoni M, Conigliaro R, et al. SpyGlass single-operator peroral cholangioscopy in the evaluation of indeterminate biliary lesions: a single-center, prospective, cohort study [ J ]. Surg Endosc, 2013, 27 ( 5 ): 1569-1572. DOI: 10.1007/s00464-012-2628-2.
- [ 12 ] Woo YS, Lee JK, Oh SH, et al. Role of SpyGlass peroral cholangioscopy in the evaluation of indeterminate biliary lesions [ J ]. Dig Dis Sci, 2014, 59 ( 10 ): 2565-2570. DOI: 10.1007/s10620-014-3171-x.
- [ 13 ] Tieu AH, Kumbhari V, Jakhete N, et al. Diagnostic and therapeutic utility of SpyGlass® peroral cholangioscopy in intraductal biliary disease: single-center, retrospective, cohort study [ J ]. Dig Endosc, 2015, 27 ( 4 ): 479-485. DOI: 10.1111/den.12405.
- [ 14 ] Navaneethan U, Hasan MK, Kommaraju K, et al. Digital, single-operator cholangiopancreatography in the diagnosis and management of pancreatobiliary disorders: a multicenter clinical experience ( with video ) [ J ]. Gastrointest Endosc, 2016, 84 ( 4 ): 649-655. DOI: 10.1016/j.gie.2016.03.789.
- [ 15 ] Kurihara T, Yasuda I, Isayama H, et al. Diagnostic and therapeutic single-operator cholangiopancreatography in biliopancreatic diseases: Prospective multicenter study in Japan [ J ]. World J Gastroenterol, 2016, 22 ( 5 ): 1891-1901. DOI: 10.3748/wjg.v22.i5.1891.
- [ 16 ] Kalaitzakis E, Webster GJ, Oppong KW, et al. Diagnostic and therapeutic utility of single-operator peroral cholangioscopy for indeterminate biliary lesions and bile duct stones [ J ]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2012, 24 ( 6 ): 656-664. DOI: 10.1097/MEG.0b013e3283526fa1.
- [ 17 ] Nishikawa T, Tsuyuguchi T, Sakai Y, et al. Comparison of the diagnostic accuracy of peroral video-cholangioscopic visual findings and cholangioscopy-guided forceps biopsy findings for indeterminate biliary lesions: a prospective study [ J ]. Gastrointest Endosc, 2013, 77 ( 2 ): 219-226. DOI: 10.1016/j.gie.2012.10.011.
- [ 18 ] Ramchandani M, Reddy DN, Gupta R, et al. Role of single-operator peroral cholangioscopy in the diagnosis of indeterminate biliary lesions: a single-center, prospective study [ J ]. Gastrointest Endosc, 2011, 74 ( 3 ): 511-519. DOI: 10.1016/j.gie.2011.04.034.
- [ 19 ] Chen YK, Parsi MA, Binmoeller KF, et al. Single-operator cholangioscopy in patients requiring evaluation of bile duct disease or therapy of biliary stones ( with videos ) [ J ]. Gastrointest Endosc, 2011, 74 ( 4 ): 805-814. DOI: 10.1016/j.gie.2011.04.016.
- [ 20 ] Moher D, Altman DG, Schulz KF, et al. Opportunities and challenges for improving the quality of reporting clinical research: CONSORT and beyond [ J ]. CMAJ, 2004, 171 ( 4 ): 349-350. DOI: 10.1503/cmaj.1040031.
- [ 21 ] Sterne J A, Egger M, Smith G D. Systematic reviews in health care: Investigating and dealing with publication and other biases in meta-analysis [ M ]. London: BMJ publishing group, 2001: 101-105.

(收稿日期:2017-11-27)

(本文编辑:钱程)

## · 读者 · 作者 · 编者 ·

## 中华医学会系列杂志论文作者署名规范

为尊重作者的署名权,弘扬科学道德和学术诚信精神,中华医学会系列杂志论文作者署名应遵守以下规范。

**1.作者署名:**中华医学会系列杂志论文作者姓名在题名下按序排列,排序应在投稿前由全体作者共同讨论确定,投稿后不应再作改动,确需改动时必须出示单位证明以及所有作者亲笔签名的署名无异议书面证明。作者应同时具备以下四项条件:(1)参与论文选题和设计,或参与资料分析与解释;(2)起草或修改论文中关键性理论或其他主要内容;(3)能按编辑部的修改意见进行核修,对学术问题进行解答,并最终同意论文发表;(4)除了对本人的研究贡献负责外,同意对研究工作各方面的诚信问题负责。仅参与获得资金或收集资料者不能列为作者,仅对科研小组进行一般管理者也不宜列为作者。

**2.通信作者:**每篇论文均需确定一位能对该论文全面负责的通信作者。通信作者应在投稿时确定,如在来稿中未特殊标明,则视第一作者为通信作者。集体署名的论文应将对该文负责的关键人物列为通信作者。规范的多中心或多学科临床随机对照研究,如主要责任人确实超过一位的,可酌情增加通信作者。无论包含几位作者,均需标注通信作者,并注明其 Email 地址。

**3.同等贡献作者:**不建议著录同等贡献作者,需确定论文的主要责任人。同一单位同一科室作者不宜著录同等贡献。作者申请著录同等贡献时需提供全部作者的贡献声明,期刊编辑委员会进行核查,必要时可将作者贡献声明刊登在论文结尾处。