

新型 SpyGlass 经口胆道镜对性质不明胆管狭窄的诊断价值

夏明星 吴军 叶馨 王田田 胡冰

海军军医大学附属东方肝胆外科医院内镜科,上海 200438

通信作者:胡冰,Email: drhubing@aliyun.com

【摘要】 目的 探讨数字式经口胆道镜在诊断性质不明胆管狭窄中的价值。方法 回顾性分析 2018 年 1 月—2019 年 1 月期间,在海军军医大学附属东方肝胆外科医院采用第二代 SpyGlass 评估的 66 例胆管狭窄患者的临床资料,观察胆管狭窄的影像特点及类型,以病理和长期随访结果为金标准,评估 SpyGlass 视觉印象的敏感度、特异度、阳性预测值和阴性预测值。结果 根据病理、其他影像以及长期随访的结果,20 例患者被确诊为胆管良性狭窄,46 例为恶性肿瘤。SpyGlass 视觉印象的诊断敏感度为 100.0% (46/46),特异度为 90.0% (18/20),阳性预测值为 95.8% (46/48),阴性预测值为 100.0% (18/18)。SpyGlass 下病变部位发现不规则血管或质地松脆易出血是恶性狭窄最为常见的表现。结论 新一代 SpyGlass 系统能够对多数良、恶性胆管狭窄进行影像特征评估,具有较高的敏感度。

【关键词】 胰胆管造影术,内窥镜逆行; 胆管狭窄; 经口胆道镜

基金项目:上海市医学领军人才项目(2015-83)

DOI:10.3760/cma.j.cn321463-20190731-00534

The diagnostic value of the novel SpyGlass peroral choledochoscopy for indeterminate biliary strictures

Xia Mingxing, Wu Jun, Ye Xin, Wang Tiantian, Hu Bing

Department of Endoscopy, Oriental Hepatobiliary Surgery Hospital Affiliated to Naval Military Medical University, Shanghai 200438, China

Corresponding author: Hu Bing, Email: drhubing@aliyun.com

【Abstract】 Objective To investigate the value of the novel SpyGlass peroral choledochoscopy for the diagnosis of indeterminate biliary strictures. **Methods** Data of 66 patients with biliary strictures assessed by the second generation SpyGlass were collected in the retrospective study from January 2018 to January 2019. The imaging characteristics and type of biliary strictures were observed. The sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of SpyGlass were evaluated with the results of pathology and long-term follow-up results as the golden standard. **Results** A total of 20 benign biliary stricture and 46 malignant biliary stricture were confirmed by pathology, other imaging examinations and long-term follow-up results. The sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of SpyGlass were 100.0% (46/46), 90.0% (18/20), 95.8% (46/48) and 100.0% (18/18), respectively. Vessels of irregular morphology or brittle texture was the most common manifestation of malignant strictures under SpyGlass observation. **Conclusion** The novel SpyGlass system can evaluate imaging features of most benign and malignant biliary strictures with high sensitivity.

【Key words】 Cholangiopancreatography, endoscopic retrograde; Biliary stricture; Digital peroral choledochoscopy

Fund program: Shanghai Medical Leading Talents Program (2015-83)

DOI:10.3760/cma.j.cn321463-20190731-00534

准确诊断胆管狭窄的性质对于后续治疗至关重要,会影响患者的预后,有助于避免不必要的外科手术。然而,不明原因的胆管狭窄在诊断上存在较大的难度,单纯的胆管造影、断层影像检查有时难以确定病变的性质,而传统的胆管细胞刷以及透视下胆管活检的阳性率较低,难以满足临床需求。经口胆道镜可以直接观察胆管壁黏膜的变化,并实施直视下精确活检,为不明原因胆管狭窄的诊断提供帮助。但是,传统的经口胆道镜由一根母镜和一根子镜组成,并需要 2 位有经验的操作者来配合操作,过程繁琐,器械昂贵且容易损坏,这很大程度上限制了它在临床上的广泛应用。

近年来出现的 SpyGlass 数字式经口胆道镜(以下简称 SpyGlass)可以从普通十二指肠镜钳道内直接插入胆管,单人即可完成操作,相对简便,图像质量也有较大提高,可清晰显示胆管内黏膜形态,而且有独立的活检通道,可以采用专用的活检钳(Spybite)进行直视下活检。根据国外的报道,新型 SpyGlass 系统用于区分胆管恶性病变和良性病变的准确率为 80%~89%^[1-5]。本研究的主要目的是总结我中心采用第二代 SpyGlass 观察到的胆管狭窄图像特点及其分类,对比病理、其他影像以及长期随访结果,来探讨其在诊断性质不明胆管狭窄中的价值。

资料与方法

一、临床资料

2018 年 1 月—2019 年 1 月期间,在上海东方肝胆外科医院内镜中心接受第二代 SpyGlass 评估的所有影像学检查出现不明原因胆管狭窄的患者被纳入本项研究。从电子病历系统和内镜图像数据库内详细调取每一位患者的基本资料、X 线及内镜信息、SpyGlass 图像特征、病理结果以及随访信息。所有的 SpyGlass 图像由 2 位经验丰富[独立完成经内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)操作 1 000 例以上]的专家分别进行分析、鉴定和分类。

二、操作过程

ERCP 操作均由经验丰富的内镜医师(包含但不限于 2 位对图像进行分析、鉴定和分类的医师)在全身静脉麻醉或者肌肉镇静下来完成。部分感染高危的患者预防性使用抗生素。行十二指肠乳头括约肌小切开后, SpyGlass 系统(美国波士顿科学

公司)通过十二指肠镜(TJF-260V 或 JF-260V,日本奥林巴斯公司)的钳道插入胆管内,观察胆管壁黏膜形态,详细记录狭窄附近黏膜特征。对于无法通过的严重胆管狭窄采用柱状气囊扩张后再置入 SpyGlass 观察。对于良恶性不能确定的胆管病变,由内镜医师自行决定采用何种组织取样方法,包括细胞刷检、Spybite 直视下活检、X 线下常规活检钳活检或联合应用。

三、研究指标

本研究的主要研究指标是 SpyGlass 镜下表现用于不明原因胆管狭窄诊断的敏感度、特异度、阳性预测值和阴性预测值。次要研究指标是评估各种组织取检方式的诊断准确性,以及并发症的发生率和严重程度。

最终诊断依靠病理、其他影像[如正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography-computer tomography, PET-CT)等]或 6 个月以上的随访结果来综合判断。组织病理学样本均由细胞病理学家审查。恶性诊断的金标准是:手术或活检病理结果找到恶性肿瘤细胞,或在随访中出现与恶性肿瘤相一致的疾病进展(肿块明显增大或者出现转移性表现)。所有与胆道镜检查相关的不良事件及其严重程度被详细记录。

四、统计方法

符合正态分布的定量数据使用 Mean±SD 描述,不符合正态分布的定量数据用 $M(P_{25}, P_{75})$ 的形式描述,使用 t 检验或 Mann-Whitney U 检验进行对比。定性数据使用数值和百分比(%)的形式描述,使用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法进行比较。不同方法间的诊断性参数使用 McNemar 检验进行对比。所有统计检验为双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、患者资料

2018 年 1 月—2019 年 1 月,共 1 720 例患者在我中心接受了 ERCP 诊疗,其中 98 例患者在影像学上出现性质未定的胆管狭窄,66 例接受了 SpyGlass 检查。在完成 SpyGlass 检查的 66 例患者中,39 例进行了胆管细胞刷检查,其中 37 例同时进行了 DNA 异倍体检测;14 例进行了 X 线引导下胆管内活检;10 例进行了胆道镜直视下(Spybite)活检。最终通过病理、影像以及超过 6 个月的随访,20 例被

确诊为良性狭窄,46 例被确诊为恶性狭窄。被诊断为良性狭窄的病例中,13 例 ERCP 病理或者外科手术病理为阴性,7 例结合病史以及影像学的密切随访发现狭窄无进展,最终被确定为良性狭窄。46 例被诊断为恶性狭窄的病例中,胆管癌 38 例,胆囊癌 3 例,胰腺癌 1 例,胆管产黏蛋白肿瘤 2 例,肝癌 1 例,胆管转移性肿瘤 1 例;其中 14 例 ERCP 病理为恶性,20 例后续外科手术病理为恶性,还有 12 例通过随访过程中的肿瘤标记物、CT/MRI/PET-CT 等影像学检查发现肿瘤明显增大或者出现转移性病灶或者死亡从而被确定为恶性狭窄。所有 66 例患者的临床资料具体见表 1。

表 1 良恶性胆管狭窄患者的临床资料

| 项目 | 良性(n=20) | 恶性(n=46) | P 值 |
|---|-----------------|-------------------|-------|
| 性别(男/女) | 14/6 | 24/22 | 0.18 |
| 年龄(岁,Mean±SD) | 58.0±12.9 | 65.3±12.1 | 0.03 |
| 总胆红素 [mg/dL,M(P ₂₅ ,P ₇₅)] | 22.3(11.1,49.6) | 145.0(43.4,249.4) | <0.01 |
| CEA [ng/dL,M(P ₂₅ ,P ₇₅)] | 1.8(1.0,3.1) | 3.0(2.1,4.0) | <0.01 |
| CA19-9 [U/mL,M(P ₂₅ ,P ₇₅)] | 25.0(9.3,114.7) | 119.7(36.9,555.5) | <0.01 |
| 狭窄部位[例(%)] | | | 0.99 |
| 胆总管下段 | 5(25.0) | 11(23.9) | |
| 胆总管中上段 | 4(20.0) | 9(19.6) | |
| 肝门部 | 11(55) | 26(56.5) | |
| Bismuth 分型[例(%)] | | | 0.10 |
| Bismuth I 型 | 4(20.0) | 4(8.7) | |
| Bismuth II 型 | 4(20.0) | 7(15.2) | |
| Bismuth III 型 | 3(15.0) | 5(10.9) | |
| Bismuth IV 型 | 0 | 10(21.7) | |
| 狭窄长度≥1 cm [例(%)] | 3(15.0) | 46(100.0) | <0.01 |
| 狭窄形态[例(%)] | | | <0.01 |
| 细线样或偏心性 | 4(20.0) | 46(100.0) | |
| 多段或光滑型 | 16(80.0) | 0 | |

注:CEA 指癌胚抗原;CA19-9:糖类抗原 19-9

二、SpyGlass 图像特点及其预测价值

66 例完成 SpyGlass 评估的患者,共留取了 618 张 SpyGlass 图片,将病变图像按以下 5 方面进行分类:增生性改变、血管性改变、平坦/凹陷性改变、质地评估、有无结石形成。其中增生性改变分为颗粒样增生、绒毛样增生、结节样或肿块样增生;血管性改变分为细小规则血管、粗大血管、不规则血管;平坦/凹陷性改变分为表面粗糙不平整、表面糜烂、表面溃疡;质地分为是否松软且易出血;结石分为有

无合并结石形成(图 1)。根据内镜下的表现,48 个病变在 SpyGlass 下被认为是恶性的,18 个被认为是良性的。颗粒样增生、合并结石多见于良性狭窄(P 均 <0.05);结节样或肿块样增生、粗大血管、不规则血管、表面粗糙不规则、质地松软易出血多见于恶性狭窄(P 均 <0.05 ,表 2)。

根据最终诊断结果,在单一的 SpyGlass 图像特点中,不规则血管的诊断敏感度为 97.8% (45/46),特异度为 100.0% (20/20),阳性预测值为 100.0% (45/45),阴性预测值为 95.2% (20/21)。粗大血管的诊断敏感度为 97.8% (45/46),特异度为 90.0% (18/20),阳性预测值为 95.7% (45/47),阴性预测值为 94.7% (18/19)。此外,如果将不规则血管和质地松软易出血作为恶性狭窄联合诊断标准,其诊断敏感度为 97.8% (45/46),特异度为 90.0% (18/20),阳性预测值为 95.7% (45/47),阴性预测值为 94.7% (18/19)。

三、SpyGlass 影像以及不同取检方式对胆管恶性肿瘤的诊断价值

SpyGlass 总体印象的诊断敏感度为 100.0% (46/46),特异度为 90.0% (18/20),阳性预测值为 95.8% (46/48),阴性预测值为 100.0% (18/18)。细胞刷的诊断敏感度为 70.9% (22/31),特异度为 7/8,阳性预测值为 95.7% (22/23),阴性预测值为 43.8% (7/16)。脱落细胞 DNA 异倍体的诊断敏感度为 73.3% (22/30),特异度为 6/7,阳性预测值为 95.7% (22/23),阴性预测值为 42.9% (6/14)。X 线引导活检的诊断敏感度为 69.2% (9/13)。Spybite 直视活检的诊断敏感度为 6/9。

SpyGlass 总体印象的诊断敏感度在数值上高于其他方法,但由于样本量较小,无法计算出 P 值。SpyGlass 总体印象的约登指数为 0.9。

四、并发症

共有 6 例(9.1%)患者出现 ERCP 术后轻度急性胆管炎,均通过抗生素治疗 2 d 内得到控制。未发生出血、穿孔、胰腺炎等其他并发症。

讨 论

在临床上排除或确诊胆管的恶性狭窄通常存在很大困难,有研究显示高达 24.0% 接受肝胆外科手术的病变在疑似早期胆管恶性肿瘤的情况下最终被证实为良性疾病^[6-7]。最近上市的第二代 SpyGlass 系统克服了传统“子母”胆道镜的大部分缺

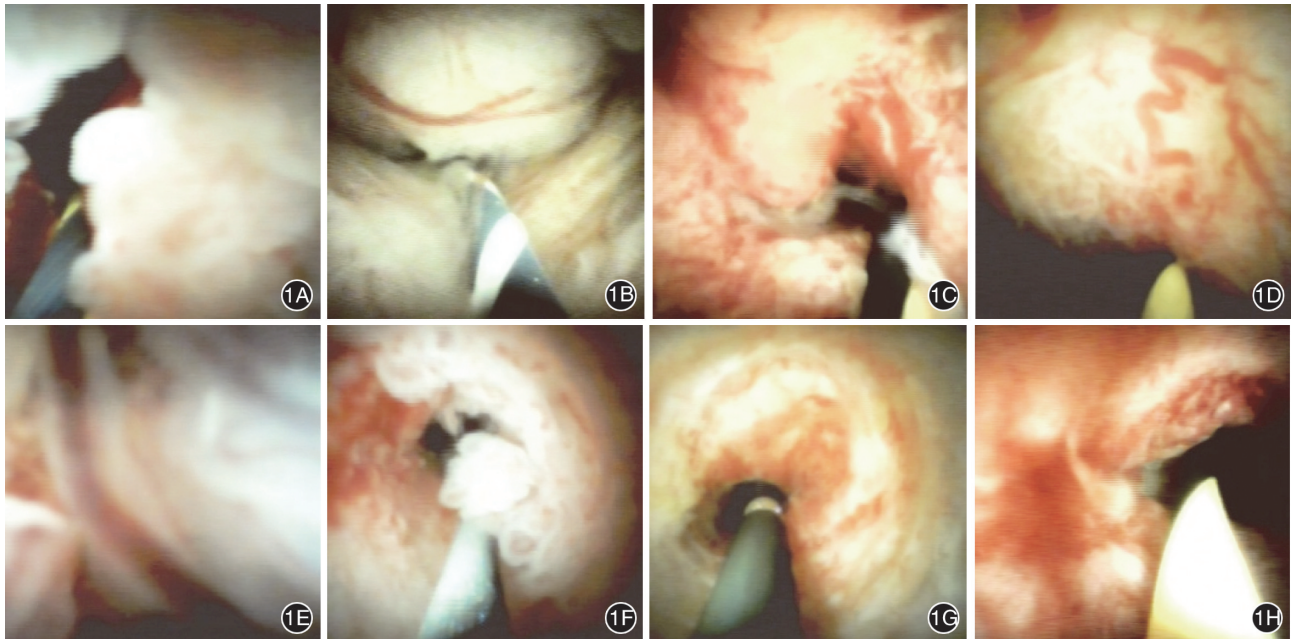


图1 胆管恶性狭窄在胆道镜下常见表现 1A:绒毛样增生;1B:肿块样增生(伴粗大血管);1C:结节样增生(伴不规则血管);1D:不规则血管;1E:粗大血管;1F:表面粗糙,质地松软易出血;1G:表面糜烂;1H:表面溃疡

表2 良恶性狭窄患者 SpyGlass 镜下表现对比[例(%)]

| 镜下表现 | 良性(n=20) | 恶性(n=46) | P 值 |
|----------|----------|----------|-------|
| 颗粒样增生 | 6(30.0) | 1(2.2) | <0.01 |
| 绒毛样增生 | 3(15.0) | 8(17.4) | 1.00 |
| 结节或肿块样增生 | 2(10.0) | 23(50.0) | <0.01 |
| 细小、规则血管 | 3(15.0) | 0 | 0.30 |
| 粗大血管 | 2(10.0) | 45(97.8) | <0.01 |
| 不规则血管 | 0 | 45(97.8) | <0.01 |
| 表面粗糙、不规则 | 3(15.0) | 38(82.6) | <0.01 |
| 表面糜烂 | 7(35.0) | 21(45.7) | 0.42 |
| 表面溃疡 | 3(15.0) | 5(10.9) | 0.69 |
| 质地松软易出血 | 2(10.0) | 36(78.3) | <0.01 |
| 结石形成 | 9(45.0) | 3(6.5) | <0.01 |

点,为临床提供了直视诊断的可能。本研究回顾了上海东方肝胆外科医院应用第二代 SpyGlass 系统评估不明原因胆管狭窄,探讨胆管狭窄的镜下表现及其诊断价值。

既往有一项研究显示,在不知道任何临床或胆管造影数据的情况下,内镜医师对第一代 SpyGlass 图像进行评估,其中位准确率仅为 36.0%^[8]。但是也有多项研究得出了不同的结论。Manta 等^[9]在 2013 年的一项单中心随机对照研究中显示, SpyGlass 视觉评估对诊断恶性病变的敏感度和特异度分别为 100.0% 和 90.0%。还有多项研究显示 SpyGlass 视觉印象的准确率可以高达 80.0% ~

89.0%^[1,3,5]。上述多个研究得出的诊断准确率存在较大差异可能是由于操作者的经验存在差异所致。在没有标准化 SpyGlass 图谱的情况下,胆管狭窄的诊断也会步入困境。因此,将 SpyGlass 的图像进行分类、总结是一项很有意义的工作。

本研究中我们将胆管狭窄镜下表现分为五大类,11 种类型,并依据最终诊断结果来评估 SpyGlass 各种图像特点的诊断准确性。其中不规则血管(血管增粗且粗细不均、扭曲)这项表现在诊断胆管恶性狭窄上具有非常高的敏感度、特异度、阳性预测值和阴性预测值。如果将不规则血管与质地松软易出血相结合,其诊断敏感度为 97.8%,特异度为 90.0%,阳性预测值为 95.7%,阴性预测值为 94.7%。如果综合所有图片特点,本研究得出了 SpyGlass 总体视觉印象的诊断敏感度为 100.0%,特异度为 90.0%,阳性预测值为 95.8%,阴性预测值为 100.0%。良好的预测价值证明使用 SpyGlass 视觉印象来诊断不明原因胆管狭窄具有可行性。

一项荟萃分析显示,胆管细胞刷检查对胆管恶性狭窄的诊断敏感度和特异度分别为 45.0% 和 99.0%;X 线引导的胆管内活检的敏感度和特异度分别为 48.1% 和 99.2%;这两种方法的结合将敏感度提高至 59.4%,特异度为 100.0%^[10]。本研究中的细胞刷和 X 线引导的胆管内活检的敏感度略高于上述报道,但是均不如 SpyGlass 视觉印象的诊

断敏感度。SpyGlass 视觉印象在诊断敏感度上具有相对优势,但视觉印象具有一定的主观性,与操作者的经验和认识有关,仍需要有客观的、严谨的、标准化的指标来帮助确立诊断,这方面仍需要做更为广泛和深入的探讨。

本组患者不良事件发生在 9.1% 的患者中,均为 ERCP 术后急性胆管炎。虽然没有与未使用 SpyGlass 的 ERCP 组进行对照比较,但我们的研究结果似乎与最近的一项研究相似^[11],胆管炎的发生可能与 SpyGlass 间歇注水冲洗增加了胆道压力有关,也可能与本组病例中肝门部病变所占的比例较高有关。

本研究存在一定的局限性,首先这是一项回顾性研究,样本量略少,且未设置对照组;其次,良性狭窄组的中位随访时间相对较短。总之,新一代 SpyGlass 系统能够对多数良、恶性胆管狭窄进行影像特征评估,具有较高的敏感度和准确率,结合其他细胞学和组织学检查对于确定诊断有较大的帮助。检查中发现狭窄区域有不规则血管及组织松脆易出血,是诊断胆管恶性狭窄的特征性改变。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Chathadi KV, Chen YK. New kid on the block: development of a partially disposable system for cholangioscopy [J]. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 2009, 19 (4): 545-555. DOI: 10.1016/j.giec.2009.06.001.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] Ramechandani 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.
- [6] Koea J, Holden A, Chau K, et al. Differential diagnosis of stenosing lesions at the hepatic hilus [J]. *World J Surg*, 2004, 28 (5): 466-470. DOI: 10.1007/s00268-004-7034-z.
- [7] Erdogan D, Kloek JJ, ten Kate FJ, et al. Immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis in patients resected for presumed malignant bile duct strictures [J]. *Br J Surg*, 2008, 95 (6): 727-734. DOI: 10.1002/bjs.6057.
- [8] Sethi A, Widmer J, Shah NL, et al. Interobserver agreement for evaluation of imaging with single operator choledochoscopy: what are we looking at? [J]. *Dig Liver Dis*, 2014, 46 (6): 518-522. DOI: 10.1016/j.dld.2014.02.004.
- [9] 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.
- [10] Harbord RM, Egger M, Sterne JA. A modified test for small-study effects in meta-analyses of controlled trials with binary endpoints [J]. *Stat Med*, 2006, 25 (20): 3443-3457. DOI: 10.1002/sim.2380.
- [11] Sethi A, Chen YK, Austin GL, et al. ERCP with cholangiopancreatography may be associated with higher rates of complications than ERCP alone: a single-center experience [J]. *Gastrointest Endosc*, 2011, 73 (2): 251-256. DOI: 10.1016/j.gie.2010.08.058.

(收稿日期:2019-07-31)

(本文编辑:钱程)