

2016 年度重庆市出版专项资金资助项目

·循证医学· doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.12.017

窄带成像技术与碘染色对早期食管癌及癌前病变的诊断价值的 Meta 分析

廖冰洁, 姜 政[△]

(重庆医科大学附属第一医院消化内科 400016)

[摘要] 目的 系统评价内镜窄带成像技术(NBI)与碘染色对早期食管癌及癌前病变的诊断价值。方法 计算机检索 PubMed、Embase、中国期刊全文数据库(CNKI)、维普中文科技期刊数据库、万方数字化期刊全文数据库,查找关于评价 NBI 与碘染色对早期食管癌及癌前病变的诊断价值的文献。对纳入文献采用 Meta-Disc 1.4 软件进行 Meta 分析,得出 NBI 及碘染色的汇总灵敏度、特异度及 95%CI,并绘制汇总受试者工作特征(SROC)曲线,计算曲线下面积(AUC),从而评价两种方法的诊断价值。结果 共采用 13 篇文献,包含病例 975 例。NBI 的汇总灵敏度为 0.88(95%CI=0.86~0.90),汇总特异度为 0.79(95%CI=0.76~0.82)。碘染色的汇总灵敏度为 0.95(95%CI=0.93~0.97),汇总特异度为 0.45(95%CI=0.40~0.49)。两者的 AUC 值分别为 0.938 6、0.952 9。比较两者的 AUC 值,差异无统计学意义($Z=0.519, P>0.05$)。结论 NBI 与碘染色对诊断早期食管癌及癌前病变的准确性相当,两者均具有一定的临床价值。

[关键词] 食管肿瘤;窄带成像技术;碘染色;内镜检查;Meta 分析

[中图分类号] R735.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)12-1634-04

Meta analysis on diagnosis value of narrow band imaging and iodine staining in early esophageal cancer and precancerous lesions

Liao Bingjie, Jiang Zheng[△]

(Department of Gastroenterology, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] **Objective** To systematically evaluate the value of narrow band imaging (NBI) and iodine staining in early diagnosis of esophageal cancer and precancerous lesions. **Methods** The databases of PubMed, Embase, CNKI, VIP technological journals and Wanfang digital journals were retrieved by computer for searching the literatures on the value of NBI and iodine staining in diagnosing early esophageal cancer and precancerous lesions. The Meta-Disc 1.4 software was used to conduct the meta analysis and calculate the pooled sensitivity, specificity and 95% confidence interval (95% CI). Summary receiver operating characteristic (SROC) curve was drawn and the area under curve (AUC) was calculated, thus the diagnostic values of the two methods were evaluated. **Results** Totally 13 articles were included, including 975 patients. The pooled sensitivity and specificity for NBI were 0.88(95%CI=0.86 to 0.90) and 0.79(95%CI=0.76 to 0.82). The pooled sensitivity and specificity for iodine staining were 0.95 (95%CI=0.93 to 0.97) and 0.45(95%CI=0.40 to 0.49). AUC of SROC for the two methods were 0.938 6 and 0.952 9 respectively. There was no statistically difference in the AUC values between the two methods($Z=0.519, P>0.05$). **Conclusion** NBI and iodine staining are both effective ways in the diagnosis of early esophageal cancer and precancerous lesions. And both of them have a certain clinical value.

[Key words] esophageal neoplasm; narrow band imaging; iodine staining; endoscopy; meta-analysis

食管癌在我国发病率高,中晚期患者的 5 年生存率不足 10%,而早期食管癌可达 90%,可见提高早期食管癌的诊断率显得尤为重要。当前诊断早期食管癌最重要的方法是内镜检查。色素内镜(主要是碘染色法)的应用对早期食管癌的检出率有了明显的提高,但是碘剂对人体存在一定的不良反应。内镜窄带成像技术(NBI)作为一项新技术,在内镜检查中不需要染色,但价格昂贵。目前有越来越多的文章将 NBI 与碘染色对早期食管癌及癌前病变的诊断价值进行对比评价,但结论各有不同,且缺少大样本资料进行综合评定。本文运用 Meta 分析方法,评价 NBI 及碘染色对诊断早期食管癌及癌前病变的准确性,并对两种方法进行比较,为临床诊断提供证据。

1 资料与方法

1.1 文献检索 计算机检索 PubMed、Embase、中国知网(CNKI)、维普中文科技期刊数据库、万方数字化期刊全文数据库,中文检索词为:“窄带成像技术”、“NBI”、“色素内镜”、“碘

染色”、“早期食管癌”、“诊断”,英文检索词为:“Narrow Band Imaging”、“NBI”、“chromoendoscopy”、“Iodine Staining”、“esophageal cancer”、“esophageal carcinoma”、“esophageal neoplasm”、“diagnosis”,时间限定在 2006 年 4 月至 2016 年 4 月,同时合并不同的检索方式进行检索,CNKI 的检索式为(窄带成像技术 或者 NBI)并且(色素内镜 或者 碘染色)并且早期食管癌 并且 诊断,PubMed 的检索式为(chromoendoscopy OR Iodine Staining) AND Narrow Band Imaging AND esophageal cancer AND diagnosis。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)研究对象为常规内镜检查中发现食管可疑病灶者、食管癌高危人群。(2)所有研究对象最后均经病理学活体确诊。(3)所使用的检查方法为 NBI 和(或)碘染色。(4)纳入研究提供 NBI 和(或)碘染色的真阳性值(TP)、假阳性值(FP)、假阴性值(FN)、真阴性值(TN)等原始数据。

1.2.2 排除标准 (1)研究对象包含进展期食管癌、甲状腺疾病、碘过敏的患者,或伴有心肺严重疾病者。(2)排除未给出 TP、FP、FN、TN 等原始数据的文章。(3)排除非 NBI 或碘染色检查及联合其他内镜检查的文献。(4)诊断性试验准确性质量评价(QUADAS^[1])工具评价为低质量的研究(<7 分)。

1.3 文献质量评价与资料提取 对纳入文献应用 QUADAS 评分工具进行质量评价,并制定资料提取表,主要信息包含:作者、发表年限、国家、病例数、病灶数、两种方法的诊断效能(TP、FP、FN、TN)。

1.4 统计学处理 采用 Meta-Disc 1.4 软件进行数据分析,以汇总灵敏度、特异度及 95%CI 为分析指标。采用 I^2 检验分析各项研究间的异质性,若无异质性($I^2 < 50\%$),则用固定效应模型进行分析,若存在异质性($I^2 > 50\%$),则用随机效应模型进行合并分析。将各项研究的灵敏度与(1-特异度)绘制汇总受试者工作特征(SROC)曲线并计算曲线下面积(AUC)。AUC 值越大表示诊断试验的准确性越高。通过 Z 检验比较两

者 AUC 值的差异是否具有统计学意义,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 检索结果 初检出相关文献 92 篇,逐层筛选后,最终纳入 13 篇^[2-14],共 975 例研究对象。文献筛选流程及结果见图 1。纳入文献基本特征见表 1,纳入文献质量评价见表 2。

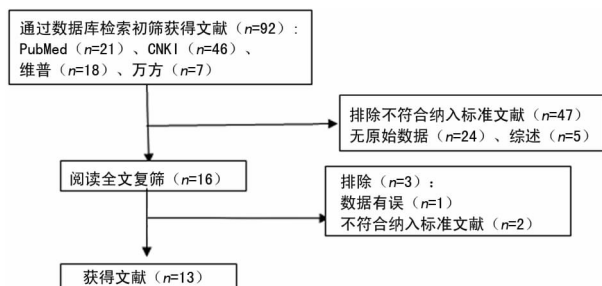


图 1 文献检索流程及筛选结果

表 1 纳入文献基本特征(n)

纳入文献	国家	诊断试验	病例数/病灶数	TP	FP	FN	TN
苏峰等 ^[2] 2012	中国	NBI/碘染色	78/92	78/82	3/1	6/2	5/7
王炬等 ^[3] 2009	中国	NBI/碘染色	82/114	87/90	2/1	16/13	9/10
徐亚熙等 ^[4] 2014	中国	NBI/碘染色	65/89	66/69	3/2	10/7	10/11
张月明等 ^[5] 2007	中国	NBI/碘染色	72/104	70/94	8/9	24/0	2/1
Ide 等 ^[6] 2011	巴西	NBI/碘染色	29	9/9	16/33	0/0	104/87
Yokoyama 等 ^[7] 2012	日本	NBI/碘染色	58/65	7/8	7/57	1/0	50/0
Nagami 等 ^[8] 2014	美国	NBI/碘染色	202/254	29/32	55/217	3/0	167/5
Takahashi 等 ^[9] 2014	日本	NBI/碘染色	87/103	45/47	6/6	3/1	49/49
Lee 等 ^[10] 2009	中国	NBI/碘染色	44/54	16/16	1/10	2/2	35/26
Ide 等 ^[11] 2013	巴西	NBI/碘染色	43	1/1	6/8	0/0	36/34
王用兵等 ^[12] 2014	中国	NBI/碘染色	52/77	67/75	1/1	8/0	1/1
解丽等 ^[13] 2011	中国	NBI/碘染色	60/86	73/77	1/1	11/7	1/1
尹成龙等 ^[14] 2013	中国	NBI/碘染色	103/125	105/109	15/16	4/0	1/0

TP:真阳性数;FP:假阳性数;FN:假阴性数;TN:真阴性数。

表 2 纳入文献的质量评价

纳入文献	QUADAS 条目													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
苏峰等 ^[2] 2012	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	不清楚	不清楚	否	否
王炬等 ^[3] 2009	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	不清楚	不清楚	否	否
徐亚熙等 ^[4] 2014	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	不清楚	不清楚	否	否
张月明等 ^[5] 2007	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	不清楚	不清楚	否	否
Ide 等 ^[6] 2011	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	不清楚	否	是
Yokoyama 等 ^[7] 2012	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	不清楚	不清楚	否	是
Nagami 等 ^[8] 2014	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	不清楚	否	是
Takahashi 等 ^[9] 2014	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	不清楚	否	是
Lee 等 ^[10] 2009	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	不清楚	否	是
Ide 等 ^[11] 2013	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	不清楚	否	是
王用兵等 ^[12] 2014	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	不清楚	不清楚	否	否
解丽等 ^[13] 2011	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	不清楚	不清楚	否	否
尹成龙等 ^[14] 2013	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	不清楚	不清楚	否	否

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 NBI 检查结果 共纳入 13 个^[2-14]研究。各研究间存在异质性($I^2 > 50\%$),故采用随机效应模型进行 Meta 分析。Meta 分析结果显示,NBI 对诊断早期食管癌及癌前病变的汇总灵敏度为 0.88(95%CI=0.86~0.90)、汇总特异度为 0.79(95%CI=0.76~0.82)。

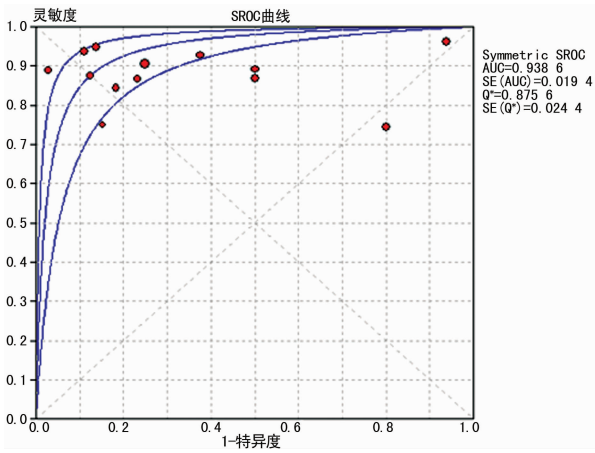


图 2 NBI 诊断早期食管癌及癌前病变的 SROC 曲线

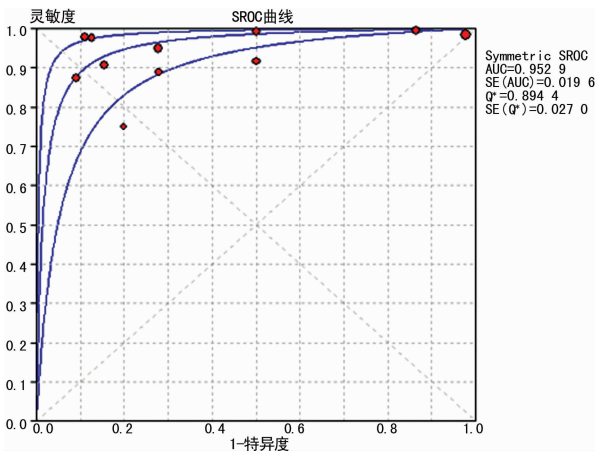


图 3 碘染色诊断早期食管癌及癌前病变的 SROC 曲线

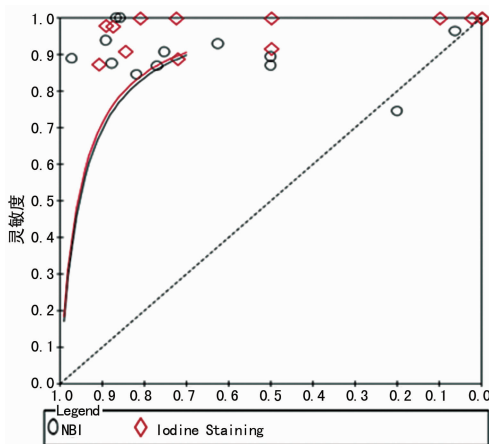


图 4 NBI 和碘染色诊断早期食管癌及癌前病变的 SROC 曲线

2.2.2 碘染色检查结果 共纳入 11^[2-6,8-13]个研究。各研究间存在异质性($I^2 > 50\%$),故采用随机效应模型进行 Meta 分析。Meta 分析结果显示,碘染色对诊断早期食管癌及癌前病变的

汇总灵敏度为 0.95(95%CI=0.93~0.97)、汇总特异度为 0.45(95%CI=0.40~0.49)。

2.2.3 SROC 曲线的绘制与统计学分析 NBI 与碘染色的 SROC 曲线见图 2~4,通过 Meta 分析显示,两者的 AUC 分别为 0.9386、0.9529,标准误分别为 0.0194、0.0196,差异无统计学意义($Z=0.519, P>0.05$)。

3 讨论

食管癌作为常见的消化道肿瘤,因其早期症状不具特异性,故大多患者就诊时已为中晚期,以至于治疗效果不理想,因此早期食管癌及癌前病变的检出可以很大程度地提高患者的生存率^[15]。内镜检查是消化道肿瘤早期筛查、诊断及治疗的有效途径^[16]。而色素内镜及电子染色内镜在诸多的内镜技术中发展较快,具有安全、简便、快捷等优点,已成为目前国内外研究的热点^[17]。

食管碘染色是通过内镜下向食管黏膜喷洒碘剂,使病灶与正常黏膜颜色形成对比来帮助识别病变并指导靶向活检^[18]。具有操作简单,成本低,对设备要求不高的优点。但也存在如引起患者呛咳、呃逆、胸骨后烧灼感等不适,对碘过敏者及甲状腺疾病者不能进行碘染色等一些弊端^[19]。NBI 利用滤光器将普通电子内镜成像过程中的广谱光学变成窄谱以增强黏膜对比度而便于诊断^[20]。其优点有减少操作时间及患者的痛苦,避免色素对人体的不良反应。其不足在于食管清洁度对判定结果有影响,黏膜表面出血影响其观察效果,且价格昂贵,对设备要求高^[21]。

本文采用 13 篇文献进行分析,但仍存在不足之处。首先,多数研究来自中国,可能存在发表偏倚和选择偏倚。其次,本研究纳入的文献较少,可能对 SROC 曲线的绘制有影响。而且,本研究纳入的文献并非完全配对设计研究,可能对结果有一定影响。目前有关 NBI 及碘染色诊断早期食管癌及癌前病变的报道很多,但大多数仅关注其检出率而缺少灵敏度和特异度,且样本具有地域局限性,存在缺乏代表性等不足。为此,本文采用 Meta 分析对两者的 AUC 值进行统计学检验,减少了混杂因素的影响,使得结果更加准确。

本研究显示,对早期食管癌及癌前病变的诊断,NBI 及碘染色均有较高的灵敏度与特异度。两者 AUC 值均大于 0.9,说明两者对诊断早期食管癌及癌前病变的准确性较高,均具有一定的临床价值。但两者 AUC 值比较差异无统计学意义,说明两者的准确性无明显差异。考虑到碘染色对人体存在一定的不良反应,且 Meta 分析结果显示碘染色的特异度较低,可能导致盲目地活检,增加工作量。因此,NBI 对于早期食管癌及癌前病变的诊断将更有优势,更可能是未来临床推广及普及的内镜检查技术。但是我国基层医院多,NBI 的普及需要一定的时间,所以在基层医院运用碘染色筛查早期食管癌及癌前病变仍具有较高的临床价值。

参考文献

- [1] Whiting P, Rutjes AWS, Reitsma JB, et al. The Development of QUADAS: A tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews[J]. Chin J Evid-based Med, 2007, 7(4): 296-306.
- [2] 苏峰,朱美玲,张瑞.窄带成像技术与碘染色对早期食管

- 癌及癌前病变的诊断价值和对比分析[J]. 医学综述, 2012, 18(11): 1763-1765.
- [3] 王焜, 张澍田. 窄带成像技术与碘染色诊断早期食管癌及癌前病变的对比研究[J]. 中国实用内科杂志, 2009, 29(8): 723-725.
- [4] 徐亚熙, 阮洪军, 杨建民, 等. 内镜窄带成像技术在诊断早期食管癌及其癌前病变中的价值[J]. 现代实用医学, 2014, 26(11): 1376-1378.
- [5] 张月明, 贺舜, 郝长青, 等. 窄带成像技术诊断早期食管癌及其癌前病变的临床应用价值[J]. 中华消化内镜杂志, 2007, 24(6): 410-414.
- [6] Ide E, Maluf-Filho F, Chaves DM, et al. Narrow-band imaging without magnification for detecting early esophageal squamous cell carcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(39): 4408-4413.
- [7] Yokoyama A, Ichimasa K, Ishiguro T, et al. Is it proper to use non-magnified narrow-band imaging for esophageal neoplasia screening? Japanese single-center, prospective study[J]. *Digestive Endoscopy*, 2012, 24(6): 412-418.
- [8] Nagami Y, Tominaga K, Machida H, et al. Usefulness of non-magnifying narrow-band imaging in screening of early esophageal squamous cell carcinoma; a prospective comparative study using propensity score matching[J]. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(6): 845-854.
- [9] Takahashi M, Shimizu Y, Ono M, et al. Endoscopic diagnosis of early neoplasia of the esophagus with narrow band imaging. Correlations among background coloration and iodine staining findings[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 29(4): 762-768.
- [10] Lee YC, Wang CP, Chen CC, et al. Transnasal endoscopy with narrow-band imaging and Lugol staining to screen patients with head and neck cancer whose condition limits oral intubation with standard endoscope (with video)[J]. *Gastrointest Endosc*, 2009, 69(3): 408-417.
- [11] Ide E, Carneiro FOAA, Frazao MSV, et al. Endoscopic detection of early esophageal squamous cell carcinoma in patients with achalasia; narrow-band imaging versus Lugol's staining[J]. *J Oncol*, 2013: 1-6.
- [12] 王用兵, 龙庆林. NBI 及碘染色对早期食管癌及其癌前病变的诊断价值[J]. 实用癌症杂志, 2014, 29(3): 287-289.
- [13] 解丽, 王巧民, 盛明玲. 窄带成像技术在诊断早期食管癌及其癌前病变中的作用研究[J]. 中国内镜杂志, 2011, 17(12): 1237-1240.
- [14] 尹成龙, 徐芳媛, 袁志萍, 等. 3 种模式内镜检查诊断早期食管癌及癌前病变的对比研究[J/CD]. 中华消化病与影像杂志(电子版), 2013, 3(4): 8-12.
- [15] Lopes AB, Fagundes RB. Esophageal squamous cell carcinoma-precursor lesions and early diagnosis[J]. *World J Gastrointest Endosc*, 2012, 4(1): 9-16.
- [16] 孙曦, 王向东, 卢忠生, 等. 消化内镜技术用于消化道早癌诊断治疗价值研究[J]. 中国实用内科杂志, 2013, 33(3): 207-209.
- [17] 时然然. 色素内镜及电子染色内镜在消化道肿瘤诊断中的应用[J]. 新疆医科大学学报, 2013, 36(3): 394-398.
- [18] 李雪平, 惠起源. 内镜下染色技术对诊断早期食管癌的研究进展[J]. 国际消化病杂志, 2015, 3(1): 25-27.
- [19] 游云, 游庆霞. 应用 NBI 与普通内镜、碘染色内镜观察早期食道癌及其癌前病变[J]. 世界华人消化杂志, 2014, 22(29): 4473-4477.
- [20] Kawai T, Takagi Y, Yamamoto K, et al. Narrow-band imaging on screening of esophageal lesions using an ultra-thin transnasal endoscopy[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27(3): 34-39.
- [21] 周巧直, 李鹏. 食管早癌的内镜诊断[J]. 临床内科杂志, 2014, 31(11): 728-730.

(收稿日期: 2016-12-01 修回日期: 2017-02-06)

(上接第 1633 页)

- AP, et al. A comparative immunohistochemical analysis of langerhans cells in oral mucosa, oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma[J]. *J Clin Diagn Res*, 2015, 9(7): 76-79.
- [7] Yilmaz T, Gedikoglu G, Celik A, et al. Prognostic significance of Langerhans cell infiltration in cancer of the larynx[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2005, 132(2): 309-316.
- [8] Saqi A, Kuker AP, Ebner SA, et al. Langerhans cell histiocytosis: diagnosis on thyroid aspirate and review of the literature[J]. *Head Neck Pathol*, 2015, 9(4): 496-502.
- [9] Pusztaszeri MP, Sauder KJ, Cibas ES, et al. Fine-needle aspiration of primary Langerhans cell histiocytosis of the thyroid gland, a potential mimic of papillary thyroid carcinoma[J]. *Acta Cytol*, 2013, 57(4): 406-412.
- [10] Oza N, Sanghvi K, Menon S, et al. Cytological diagnostic approach in 3 cases of langerhans cell histiocytosis presenting primarily as a thyroid mass[J]. *Acta Cytol*, 2015, 59(5): 418-424.
- [11] Li J, Cao D, Guo G, et al. Expression and anatomical distribution of TIM-containing molecules in Langerhans cell sarcoma[J]. *J Mol Histol*, 2013, 44(2): 213-220.
- [12] Karakök M, Bayazit YA, Ucak R, et al. Langerhans cell related inflammatory reaction in laryngeal squamous cell carcinoma[J]. *Auris Nasus Larynx*, 2003, 30(1): 81-84.

(收稿日期: 2016-12-18 修回日期: 2017-02-28)