

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.1671-8348.2017.12.020

B 超、CT、MRCP 及 ERCP 诊断胆管癌临床价值的 Meta 分析

何 婵,张俊文[△]

(重庆医科大学附属第一医院消化内科,重庆 400016)

[摘要] 目的 系统评价 B 超、CT、磁共振胰胆管造影(MRCP)及经内镜逆行性胰胆管造影术(ERCP)诊断胆管癌的价值。

方法 收集 PubMed、Medline、Embase、中国知网(CNKI)、万方 5 大电子文献数据库中所有关于胆管癌的文献,对 B 超、CT、MRCP 及 ERCP 怀疑胆管癌的患者进行系统回顾,评价指标包括灵敏度及特异度,采用汇总受试者工作特征(SROC)曲线得出曲线下面积(AUC)及各自的 Q 值,分析 4 种检查方法的诊断价值。结果 共纳入 44 篇文章,总病例数 4 364 例。B 超、CT、MRCP 合并灵敏度、特异度分别为 0.75、0.72、0.82、0.80、0.85、0.87,ERCP 细胞学及 ERCP 图像灵敏度、特异度分别为 0.62、0.98、0.88、0.84,Q 值分别为 0.690 8、0.787 8、0.841 7(ERCP 细胞学及 ERCP 图像分别为 0.846 1、0.833 2)。结论 CT、MRCP 及 ERCP 3 者诊断胆管癌的准确性相当,均明显高于 B 超,是有效的辅助检查方法。ERCP 细胞学检查合并特异度明显高于其他检查方法,对高度怀疑胆管恶性肿瘤者具有高度的临床诊断价值。

[关键词] 胆管肿瘤;诊断;敏感性与特异性

[中图分类号] R575.7

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)12-1648-06

Clinical values of B-ultrasound,CT,MRCP and ERCP in diagnosing cholangiocarcinoma:a meta-analysis

He Chan,Zhang Junwen[△]

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

[Abstract] Objective To systematically assess the values of B-ultrasound(US),computed tomography (CT),magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) and endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) in diagnosing cholangiocarcinoma(CCA).

Methods All published literatures on bile duct cancer were collected from the literature databases of PubMed,Medline,Embase,CNKI and Wanfang. Then the patients with bile duct cancer suspected by US,CT,MRCP and ERCP were performed the systematic review. The evaluation indicators included sensitivity and specificity. The summary receiver operating characteristic (SROC) curve was adopted to obtain the area under the curve(AUC) and Q values. The diagnostic values of 4 kinds of method were analyzed. Results Forty-four articles were included,involving 4 364 patients. The pooled sensitivities of US,CT and MRCP were 0.75,0.82 and 0.85 respectively,the specificities were 0.72,0.80 and 0.87 respectively (sensitivity and specificity of ERCP cytology and image were 0.62,0.98;0.88,0.84),the Q values were 0.690 8,0.787 8 and 0.841 7(0.846 1,0.833 2 in ERCP cytology and image). Conclusion The accuracy of CT,MRCP and ERCP for diagnosing bile duct cancer is similar and higher than that of US,which is an effective assisted examination method when compared with US. The pooled specificity of ERCP cytology is obviously higher than that of other examination method and has high clinical diagnostic value in the patients with highly suspected bile duct malignant tumor.

[Key words] cholangiocarcinoma;diagnose;sensitivity and specificity

胆管癌是指起源于胆管上皮的恶性肿瘤,可发生于胆管系统的任何部位,是仅次于肝癌的第二大原发性肝胆系统肿瘤^[1]。其进展快,预后差,自然生存期低于 5 年,早期手术切除被认为是惟一可治愈的方式。多数在诊断时处于进展期,已失去手术根除的机会。近年来,胆管癌国内外发病率和病死率均有增高趋势^[2],因此早期对患者进行准确诊断至关重要。目前诊断胆管恶性肿瘤最常用的影像学检查工具是 B 超、CT、磁共振胰胆管造影(MRCP)及经内镜逆行性胰胆管造影术(ERCP)。ERCP 因其高水平的诊断价值而得以在临床迅速发展,但目前国内关于 ERCP 诊断胆管癌方面的研究相对欠缺,且尚无以上 4 种检查方法的系统评价。本文运用 Meta 分析的方法对 4 种方法诊断胆管癌的价值进行系统回顾,并相互比较,为临床作出早期、准确的诊断提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索 以胆管癌、胆管肿瘤、B 超、CT、MRCP、ERCP 等为检索词。对 PubMed、Medline、Embase、中国知网(CNKI)、万方数字化期刊全文数据库 5 大电子数据库进行检索(不限语种),检索时间均从 2000 年 1 月至 2016 年 4 月。

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)研究对象为所有患胆管癌的患者,均通过病理活检、ERCP 细胞学查及长期临床随访确诊;(2)所使用检查方法为 B 超、CT、MRCP、ERCP;(3)所纳入研究能直接或间接获得 4 种检查方法的真阳性数、假阳性数、假阴性数、真阴性数;(4)设计方法均为临床随机对照试验(RCT)或队列研究。

1.2.2 排除标准 (1)研究对象非胆管癌,同时包含胆囊癌、转移癌等其他疾病;(2)数据不完整且不能从文献中提取原始

数据者；(3)综述类文献、个案报道、重复发表或数据重复的文献；(4)非 RCT 或非队列研究；(5)胆管癌病例数小于 10 者。

1.3 纳入文献的质量评价 由 2 名评价员利用 Review Manager 5.2 中的 QUADAS-2 标准^[2] 独立对文献进行质量评估,若遇分歧或不一致性,则通过协商或第 3 位评价员解决分歧,最后绘制偏倚风险图。

1.4 资料的提取 根据不同影像学方法归类,相同诊断试验的研究为一组,对所纳入研究提取原始数据,包括作者、金标准、发表年限、真阳性数、假阳性数、假阴性数及真阴性数。

1.5 统计学处理 采用 Meta-disc 1.4 软件进行统计学分析。以 I^2 为标准检验异质性, $I^2 \leq 50\%$ 提示异质性较小,采用固定效应模型合并灵敏度 (Sen)、特异度 (Spe)、似然比 (LR) 及 95% CI, $I^2 > 50\%$ 提示异质性较高,采用随机效应模型合并上述统计量^[3]。最后绘制汇总受试者工作特征 (SROC) 曲线,通过拟合 SROC 曲线得到曲线下面积 (AUC)、Q 指数及其方差 SEN (Q^*), Q 值越大表示诊断准确性越高,再根据公式 $Z = (Q^* - 1 - Q^{*2}) / \sqrt{SE1^2 + SE2^2}$ 进行 Z 检验,公式中“SQRT”是指求平方根,求得各诊断方法的 Z 值,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 检索结果及文献质量评价 根据预先设定的检索策略,初步检索到 1 773 篇相关文献,根据纳入排除标准筛选后最终入选的文章有 198 篇,排除数据重复、无法直接或间接获取原始数据及胆管癌病例数小于 10 例者,最终纳入 44 篇 (4 364 例),其中含 B 超检查的文献 6 篇,CT 共 10 篇,MRCP 共 13 篇,ERCP 共 22 篇 (其中 ERCP 图像 7 篇),同时含两种及以上检查方法的有 10 篇,所纳入文献均为队列研究,为中文或英文文献,平均年龄 48~72 岁,以细胞学、组织病理学及长期临床随访为最终诊断标准,具体文献筛选流程图,见图 1。对所纳入文献进行质量评价及偏倚风险评估,绝大部分文献为低偏倚风险,故本研究所纳入文献质量较高 (图 2)。

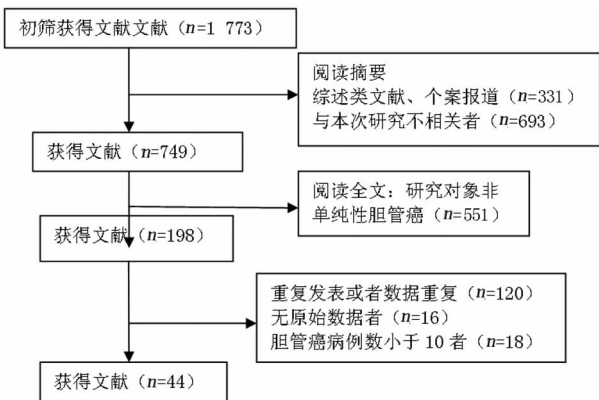


图 1 文献筛选流程图

2.2 根据 Meta-disc 软件进行异质性检验及 Meta 分析 13 项研究中 MRCP^[5-17] 诊断异质性较低 ($I^2 < 50\%$), 采用固定效应模型分析, 合并灵敏度、特异度分别为 0.85 (95% CI = 0.81~0.89)、0.87 (95% CI = 0.83~0.90); CT^[16-25] 诊断胆管癌合并灵敏度 $I^2 = 70.3\%$, 具有明显的异质性, 去掉高灵敏度的文献^[21,25] 后, 异质性明显降低 ($I^2 < 50\%$), 采用固定效应模型分析, 合并灵敏度、特异度分别为 0.82 (95% CI = (0.77~

0.86)、0.80 (95% CI = 0.74~0.86); B 超^[16-17,21,26-28] 诊断胆管癌合并灵敏度 $I^2 = 86.2\%$, $I^2 = 78.6\%$, 具有明显的异质性, 去掉高灵敏度的 Karki 等^[28]、高特异度的金晓凌等^[16] 研究后, 异质性明显降低 ($I^2 < 50\%$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析, 合并灵敏度、特异度分别为 0.75 (95% CI = (0.68~0.82)、0.72 (95% CI = 0.64~0.79)。最后绘制拟合 SROC 曲线 (图 3~5)。

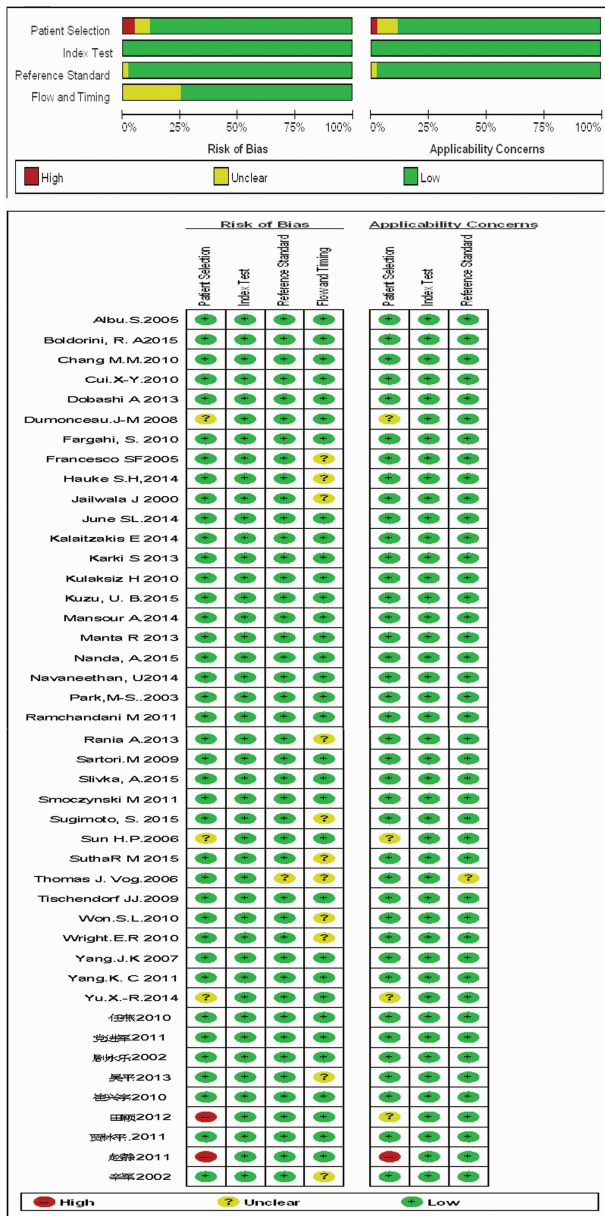


图 2 偏倚风险图及文献质量评价表

ERCP^[18,29-45] 细胞学合并灵敏度 $I^2 = 82.7\%$, 特异度 $I^2 = 53.2\%$, 异质性较大, 去掉灵敏度最低的 Sugimoto 等^[31]、灵敏度最高的 Lee 等^[38]、特异度最低的文献^[29,39] 研究后, 异质性明显降低 ($I^2 = 51.9\%$), 采用随机效应模型进行 Meta 分析, 合并灵敏度、特异度分别为 0.62 (95% CI = 0.58~0.66)、0.98 (95% CI = 0.97~0.99), ERCP 图像及联合细胞学^[13,18,37,39,45-48] 灵敏度 $I^2 = 77.0\%$, 特异度 $I^2 = 81.6\%$, 存在异质性, 去掉灵敏度特别低的文献^[47-48] 后异质性明显降低 ($I^2 < 50\%$), 采用固定效应模型分析, 灵敏度、特异度分别为 0.88 (95% CI = 0.84~0.92)、0.84 (95% CI = 0.80~0.88), 最

后绘制拟合 SROC 曲线(图 6~9)。

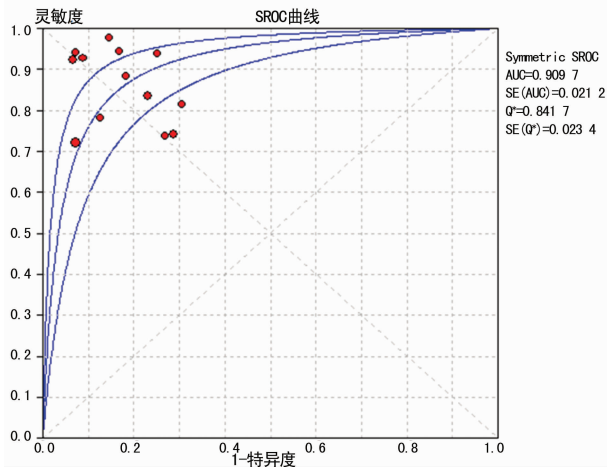


图 3 MRCP 诊断胆管癌的拟合 SROC 曲线

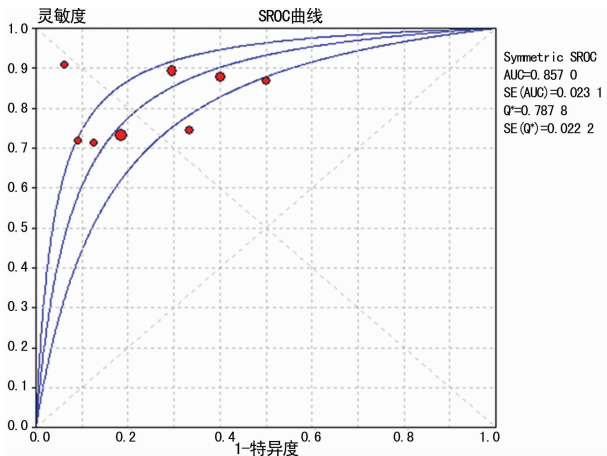


图 4 CT 诊断胆管癌的拟合 SROC 曲线

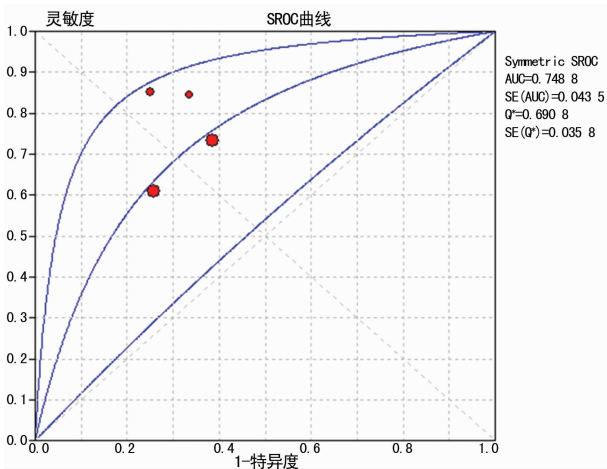


图 5 B超诊断胆管癌的拟合 SROC 曲线

2.3 结果汇总 通过对胆管癌常见影像学检查方法的 Meta 分析,得出各诊断方法相应指标结果汇总见表 1,AUC、Q 指数及 Q 指数的标准误汇总表 2。

2.4 Z 检验 最后根据公式 1 计算出各种检查方法两两比较的 Z 检验结果 B 超与 CT、MRCP、ERCP 比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),B 超较 CT、MRCP、ERCP 诊断胆管癌准确率较低,CT、MRCP 及 ERCP 3 种检查方法比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),3 种检查方法诊断价值相当,见表 3。

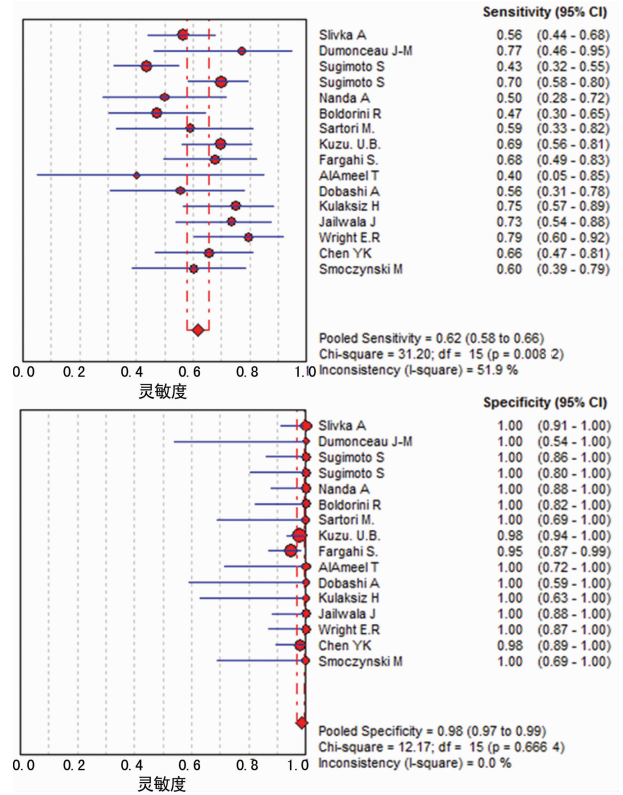


图 6 ERCP 细胞学诊断胆管癌的合并灵敏度、特异度森林图

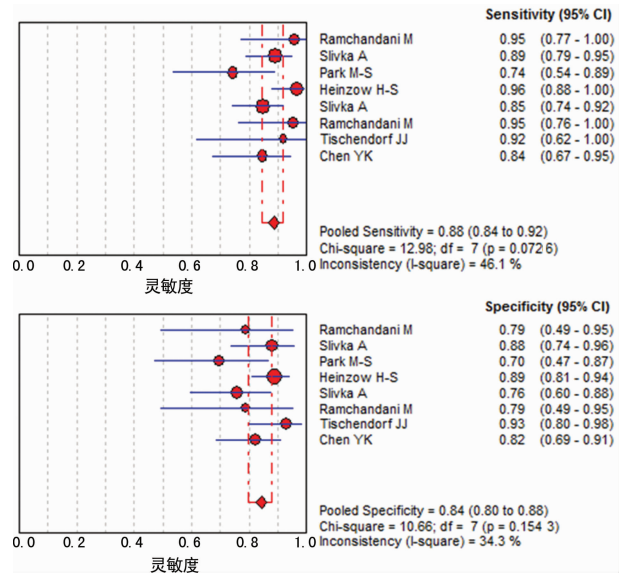


图 7 ERCP 图像诊断胆管癌的合并灵敏度、特异度森林图

表 1 各诊断方法评价指标结果汇总表[OR(95%CI)]

检查方法	合并灵敏度	合并特异度	阳性似然比	阴性似然比	优势比
B 超	0.75(0.68~0.82)	0.72(0.64~0.79)	2.20(1.57~3.06)	0.40(0.27~0.58)	5.15(2.71~9.78)
CT	0.82(0.77~0.86)	0.80(0.74~0.86)	3.21(2.22~4.64)	0.28(0.22~0.36)	13.43(8.03~22.46)

续表 1 各诊断方法评价指标结果汇总表[OR(95%CI)]

检查方法	合并灵敏度	合并特异度	阳性似然比	阴性似然比	优势比
MRCP	0.85(0.81~0.89)	0.87(0.83~0.90)	5.05(3.54~7.20)	0.20(0.14~0.29)	28.38(15.15~53.18)
ERCP 细胞学	0.62(0.58~0.66)	0.98(0.97~0.99)	19.65(11.77~32.83)	0.40(0.34~0.47)	56.98(31.96~101.58)
ERCP 图像	0.88(0.84~0.92)	0.84(0.80~0.88)	5.04(3.49~7.27)	0.15(0.09~0.25)	38.81(16.86~89.36)

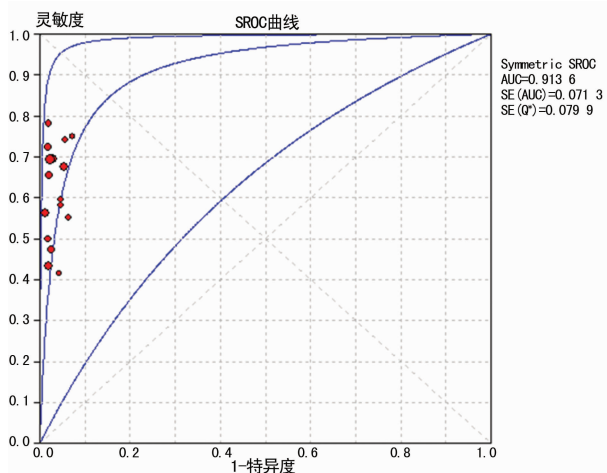


图 8 ERCP 细胞学诊断胆管癌的拟合 SROC 曲线

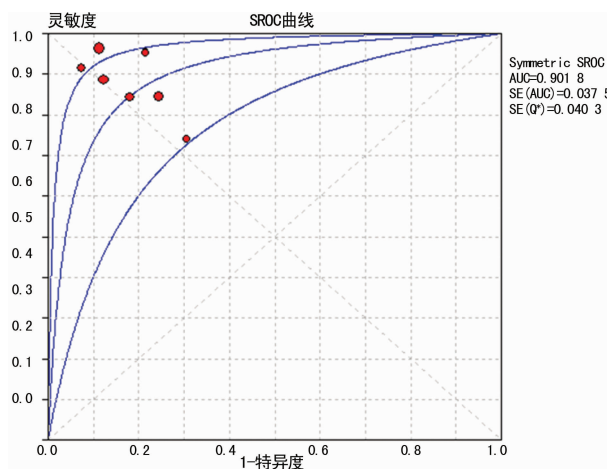


图 9 ERCP 图像诊断胆管癌的拟合 SROC 曲线

表 2 各影像学诊断方法的 AUC、Q 指数及 Q 指数的标准误汇总表

诊断方法	AUC	Q 指数	SE(Q)
B 超	0.746 8	0.690 8	0.035 8
CT	0.857 0	0.787 8	0.022 2
MRCP	0.909 7	0.841 7	0.023 4
ERCP 细胞学	0.913 6	0.846 1	0.079 9
ERCP 图像	0.901 8	0.833 2	0.040 3

表 3 各检查方法相互比较 Z 检验结果汇总表

诊断方法	Z	P
B 超与 CT	-2.302 7	0.021
B 超与 MRCP	-3.528 2	0.000
B 超与 ERCP 细胞学	-1.773 8	0.076

续表 3 各检查方法相互比较 Z 检验结果汇总表

诊断方法	Z	P
B 超与 ERCP 图像	-2.641 7	0.008
CT 与 MRCP	-1.671 0	0.095
CT 与 ERCP 细胞学	-0.703 0	0.482
CT 与 ERCP 图像	-0.986 7	0.323
MRCP 与 ERCP 细胞学	-0.052 9	0.958
MRCP 与 ERCP 图像	0.184 2	0.854

3 讨论

本文通过对 B 超、CT、MRCP 及 ERCP 4 种检查方法诊断胆管癌的 Meta 分析,得出 4 种检查方法的灵敏度及特异度均较高,说明其对胆管癌具有较高的诊断价值,适合于做胆管癌的诊断。但通过对 4 种检查方法诊断准确性 Z 检验分析结果可知,B 超较 CT、MRCP、ERCP 诊断胆管癌准确率低,CT、MRCP 及 ERCP 3 种检查方法诊断价值相当。

相比之下,B 超的合并灵敏度(75%)及特异度(72%)均偏低,-LR 最高,+LR 最低,提示其漏诊率及误诊率最高,说明其区别胆管癌的能力最低,因此只能作为胆管癌的常规筛查。

MRCP 及 ERCP 的 AUC 大于 0.9,说明两种方法对胆管恶性肿瘤的诊断具有较高的准确性。CT 的 AUC 小于 0.9,评估胆管癌的准确性相对欠佳,但其对胆管癌转移的评估有优势,有研究显示术前诊断胆管癌的转移灵敏度在门静脉优势相可达 89%,特异度可达 92%^[49],适合做胆管癌的术前评估。MRCP 是目前显示胆管受累的最佳方式。本文 MRCP 的合并灵敏度、特异度均较高,适合于怀疑胆管癌的进一步检查。

ERCP 细胞学因其特异度高被认为是诊断胰胆管疾病的金标准^[19],本文可达 98%,明显高于其他检查方法,且其+LR 最高,说明其误诊率最低。但其灵敏度亦最低(62%),加之操作技术要求高、费用昂贵且术后并发症多,限制了其应用。故对于老年患者,有外科手术禁忌,且高度怀疑胆管癌而不能确诊者,可考虑行 ERCP 下细胞学(活检)明确诊断。另一方面,ERCP 亦是一种治疗性手段,在诊断胆管系统疾病的同时,可行 ERCP 下介入性姑息性治疗,减轻患者痛苦,延长患者生存质量。

另外,文献^[50-51]研究显示,两种或两种以上影像学方法联合使用,可使诊断准确性提高,最高可达 100%,故当单一检查不能得出准确而全面的诊断时,需两种或多种影像学检查方法联合,以达到全面正确诊断的目的。

本文存在较多的不足之处:(1)纳入研究的测量仪器间有所不同,可能会因为系统误差而影响到测量结果;(2)由于上述检查对操作者经验和技巧依赖性较强,导致可能出现试验解读偏移;(3)部分文章为随访确诊,故存在参考偏移;最后,本文因 B 超、CT、ERCP 图像结合细胞学纳入研究数均低于 10 篇,故未进行发表偏倚检测,从而导致不可避免的发表偏倚。但本文通过对纳入研究进行偏移风险评估及质量评价,大部分文献均

为低偏移风险,所纳入文献质量较高,故通过 Meta 分析所得出的结果仍具临床指导价值。

CT、MRCP 及 ERCP 3 者诊断胆管癌的准确性相当,均明显高于 B 超,具有较高的诊断价值。B 超可作为胆管癌的常规筛查;CT 及 MRCP 可作为怀疑胆管疾病的进一步检查;ERCP 细胞学特异度明显高于其他检查方法,可作为高度怀疑胆管癌的最佳选择。

参考文献

- [1] Bragazzi MC, Alvaro D, Benedetti A, et al. Cholangiocarcinoma in Italy: a national survey on demographic and clinical characteristics, diagnostic modalities and treatment of cholangiocarcinoma in Italy: a national survey on demographic and clinical characteristics, diagnostic modalities and treatment[J]. *J Hepatol*, 2010, 52(1): 218-219.
- [2] Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies[J]. *Ann Intern Med*, 2011, 155(8): 529-536.
- [3] Kupesic S, Plavsic BM. 2D and 3D hysterosalpingo-contrast-sonography in the assessment of uterine cavity and tubal patency[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2007, 133(1): 64-69.
- [4] Ahmadi F, Rashidy Z, Haghghi H, et al. Uterine cavity assessment in infertile women: Sensitivity and specificity of three-dimensional hysterosonography versus hysteroscopy[J]. *Iran J Reprod Med*, 2013, 11(12): 977-982.
- [5] Suthar M, Purohit S, Bhargav V, et al. Role of MRCP in differentiation of benign and malignant causes of biliary obstruction[J]. *J Clin Diagn Res*, 2015, 9(11): TC08-TC12.
- [6] Maarouf RA, Zidan DZ, El-Shinnawy MA. The added value of diffusion-weighted MR imaging to MR cholangiopancreatography in differentiating malignant from benign extrahepatic biliary strictures[J]. *Egypt J Radiol Nuclear Med*, 2013, 44(4): 719-726.
- [7] Yu XR, Huang WY, Zhang BY, et al. Differentiation of infiltrative cholangiocarcinoma from benign common bile duct stricture using three-dimensional dynamic contrast-enhanced MRI with MRCP[J]. *Clin Radiol*, 2014, 69(6): 567-573.
- [8] Cui XY, Chen HW. Role of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the diagnosis of extrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(25): 3196-3201.
- [9] 尉永乐, 王岩, 李家潜, 等. 磁共振胆胰管成像联合肿瘤标记物 CA19-9 在胆管癌诊断中的价值[J]. *现代临床医学生物工程杂志*, 2002, 8(6): 420-421.
- [10] 崔兴宇, 蔡松, 陈宏伟, 等. 磁共振扩散加权成像对肝外胆管癌的诊断价值[J]. *山东医药*, 2010, 50(47): 51-52.
- [11] 辛军. 磁共振胆胰管成像(MRCP)与 PTC 在恶性胆道梗阻诊断中的临床价值比较[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2002.
- [12] 党进军. 磁共振 DWI 与 3D-VIBE 序列对胆道恶性梗阻性疾病应用价值的对照研究[D]. 兰州: 兰州大学, 2011.
- [13] Park MS, Kim TK, Kim KW, et al. Differentiation of extrahepatic bile duct cholangiocarcinoma from benign stricture: findings at MRCP versus ERCP[J]. *Radiology*, 2004, 233(1): 234-240.
- [14] Kim JY, Lee JM, Han JK, et al. Contrast-enhanced MRI combined with MR cholangiopancreatography for the evaluation of patients with biliary strictures: differentiation of malignant from benign bile duct strictures[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2007, 26(2): 304-312.
- [15] Vogl TJ, Schwarz WO, Heller M, et al. Staging of Klatskin tumours (hilar cholangiocarcinomas): comparison of MR cholangiography, MR imaging, and endoscopic retrograde cholangiography[J]. *Eur Radiol*, 2006, 16(10): 2317-2325.
- [16] 金晓凌, 王炳生, 童赛雄, 等. 肝门胆管癌的临床诊断[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2001, 7(10): 590-593.
- [17] Ferrari FS, Fantozzi F, Tasciotti L, et al. US, MRCP, CCT and ERCP: a comparative study in 131 patients with suspected biliary obstruction[J]. *Med Sci Monit*, 2005, 11(3): 8-18.
- [18] Heinzow HS, Kammerer S, Rammes C, et al. Comparative analysis of ERCP, IDUS, EUS and CT in predicting malignant bile duct strictures[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(30): 10495-10503.
- [19] Park HS, Lee JM, Kim SH, et al. CT differentiation of cholangiocarcinoma from periductal fibrosis in patients with hepatolithiasis[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2006, 187(2): 445-453.
- [20] 田颖. 18F-FDG PET/CT 显像在胆道系统恶性肿瘤诊断及分期中的应用[D]. 广州: 南方医科大学, 2012.
- [21] 贾林平, 丁祥华. 评价 B 超与腹部 CT 在胆总管末端癌诊断价值[J]. *中国卫生产业*, 2011, 30(8): 17-18.
- [22] 吴平, 曾学文, 周克, 等. 胆管癌的(18)F-FDG PET/CT 诊断价值[J]. *医学影像学杂志*, 2013, 11(23): 1724-1728.
- [23] Moon CM, Bang S, Chung JB, et al. Usefulness of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in differential diagnosis and staging of cholangiocarcinomas[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008, 23(5): 759-765.
- [24] Lee SW, Kim HJ, Park JH, et al. Clinical usefulness of 18F-FDG PET-CT for patients with gallbladder cancer and cholangiocarcinoma[J]. *J Gastroenterol*, 2010, 45(5): 560-566.
- [25] 赵静, 刘景旺, 郭庆乐, 等. 64 层螺旋 CT 三期动态增强在肝外胆管癌诊断中的价值[J]. *中国医学影像学杂志*, 2011, 19(4): 279-282.
- [26] 任燕. 体内外 B 超诊断胆管病变的对比观察分析[D]. 太原: 山西医科大学, 2010.
- [27] Albu S, Tantau M, Sparchez Z, et al. Diagnosis and treatment of extrahepatic cholangiocarcinoma: results in a series of 124 patients[J]. *Rom J Gastroenterol*, 2005, 14(1): 33-36.
- [28] Karki S, Joshi KS, Regmi S, et al. Role of ultrasound as compared with ERCP in patient with obstructive jaundice[J]. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*, 2014, 11(43):

237-240.

- [29] Navaneethan U, Parsi MA, Lourdasamy V, et al. Volatile organic compounds in bile for early diagnosis of cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis: a pilot study[J]. *Gastrointest Endosc*, 2015, 81(4): 943-949.
- [30] Dumonceau JM, Macias GC, Casco C, et al. Grasp or brush for biliary sampling at endoscopic retrograde cholangiography? A blinded randomized controlled trial. [J]. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103(2): 333-340.
- [31] Sugimoto S, Matsubayashi H, Kimura H, et al. Diagnosis of bile duct cancer by bile cytology: usefulness of post-brushing biliary lavage fluid[J]. *Endosc Int Open*, 2015, 3(4): 323-328.
- [32] Nanda A, Brown JM, Berger SH, et al. Triple modality testing by endoscopic retrograde cholangiopancreatography for the diagnosis of cholangiocarcinoma [J]. *Theor Adv Gastroenterol*, 2015, 8(2): 56-65.
- [33] Boldorini R, Paganotti A, Andorno S, et al. A multistep cytological approach for patients with jaundice and biliary strictures of indeterminate origin[J]. *J Clin Pathol*, 2015, 68(4): 283-287.
- [34] Sartori M, Orsello M, Montino F, et al. Fluorescence in situ hybridization (FISH) in the diagnosis of malignant pancreatobiliary tract strictures in patients with extrahepatic jaundice[J]. *Dig Liver Dis*, 2009, 41(3): 108.
- [35] Kuzu UB. Mo1371 The diagnostic value of brush cytology alone and in combination with tumor markers in pancreatobiliary strictures[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2015, 81(5): 397.
- [36] Fargahi S, Lee J, Lin F, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) and endoscopic Ultrasound-Guided fine needle aspiration (EUS-FNA) in the cytologic diagnosis of Cholangiocarcinoma-A comparative and morphologic study[J]. *Cancer Cytopathol*, 2010, 118(5): 323-328.
- [37] Slivka A, Gan I, Jamidar P, et al. Validation of the diagnostic accuracy of probe-based confocal laser endomicroscopy for the characterization of indeterminate biliary strictures: results of a prospective multicenter international study[J]. *Gastrointest Endosc*, 2015, 81(2): 282.
- [38] Lee SJ, Lee YS, Lee MG, et al. Triple-tissue sampling during endoscopic retrograde cholangiopancreatography increases the overall diagnostic sensitivity for cholangiocarcinoma[J]. *Gut Liver*, 2014, 8(6): 669-673.
- [39] 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.
- [40] Dobashi A, Imazu H, Tatsumi N, et al. Quantitative analysis of VEGF-C mRNA of extrahepatic cholangiocarcinoma with real-time PCR using samples obtained during endoscopic retrograde cholangiopancreatography[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2013, 48(7): 848-855.
- [41] Wright ER, Bakis G, Srinivasan R, et al. Intraprocedural tissue diagnosis during ERCP employing a new cytology preparation of forceps biopsy (Smash protocol)[J]. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106(2): 294-299.
- [42] Smoczynski M, Jablonska A, Matyskiel A, et al. Routine brush cytology and fluorescence in situ hybridization for assessment of pancreatobiliary strictures[J]. *Gastrointest Endosc*, 2012, 75(1): 65-73.
- [43] Kulaksiz H, Strnad P, Römpf A, et al. A novel method of forceps biopsy improves the diagnosis of proximal biliary malignancies[J]. *Dig Dis Sci*, 2011, 56(2): 596-601.
- [44] Jailwala J, Fogel EL, Sherman S, et al. Triple-tissue sampling at ERCP in malignant biliary obstruction[J]. *Gastrointest Endosc*, 2000, 51(4 Pt 1): 383-390.
- [45] 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.
- [46] Tischendorf JJ, Krüger M, Trautwein C, et al. Cholangioscopic characterization of dominant bile duct stenoses in patients with primary sclerosing cholangitis[J]. *Endoscopy*, 2006, 38(7): 665-669.
- [47] 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.
- [48] Kalaitzakis E, Sturgess R, Kaltsidis H, et al. Diagnostic utility of single-user peroral cholangioscopy in sclerosing cholangitis[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2014, 49(10): 1237-1244.
- [49] Ruys AT, Van Beem BE, Engelbrecht MR, et al. Radiological staging in patients with hilar cholangiocarcinoma: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Br J Radiol*, 2012, 85(117): 1255-1262.
- [50] Liu Y, Zhong X, Yan L, et al. Diagnostic performance of CT and MRI in distinguishing intraductal papillary neoplasm of the bile duct from cholangiocarcinoma with intraductal papillary growth[J]. *Eur Radiol*, 2015, 25(7): 1967-1974.
- [51] Park HS, Lee JM, Choi JY, et al. Preoperative evaluation of bile duct cancer: MRI combined with Mr cholangiopancreatography versus MDCT with direct cholangiography [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2008, 190(2): 396-405.