

肺部超声诊断结缔组织病相关间质性肺疾病的 Meta 分析

龚海燕 唐爽麒 杨雅婷 王平

摘要 目的 系统评价肺部超声诊断结缔组织病相关间质性肺疾病的价值。方法 计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、CBM、CNKI、维普和万方数据库,搜集肺部超声诊断结缔组织病相关间质性肺疾病的相关文献,检索时间为建库至 2020 年 10 月 1 日。由两名研究人员依据纳入和排除标准筛选文献,使用 QUADAS-2 量表评价文献质量,采用 RevMan 5.2、Stata 12.0 和 Meta-Disc 1.4 统计软件分析肺部超声诊断结缔组织病相关间质性肺疾病的价值,计算合并敏感性、特异性、阳性似然比、阴性似然比和诊断优势比;绘制汇总受试者工作特征曲线(SROC)并计算曲线下面积(AUC)和 Q^* 指数,进行异质性检验、敏感性分析和回归分析;使用 Deek's 漏斗图检验文献发表偏倚。结果 最终纳入 11 篇文献,共 599 例患者。Meta 分析显示,各研究间存在异质性,采用随机效应模型分析,合并敏感性 0.92(95% 可信区间 0.89~0.95),合并特异性 0.73(95% 可信区间 0.67~0.78),合并阳性似然比 4.31(95% 可信区间 2.39~7.77),合并阴性似然比 0.08(95% 可信区间 0.04~0.18),合并诊断优势比 53.11(95% 可信区间 27.39~102.97),SROC 曲线下面积为 0.9417, Q^* 指数 0.8796;敏感性分析和回归分析未找到异质性来源,漏斗图未见明显发表偏倚。结论 肺部超声对结缔组织病相关间质性肺疾病有较高的诊断价值,能为临床治疗提供参考。

关键词 超声检查;结缔组织病;间质性肺疾病;Meta 分析

[中图分类号]R445.1;R563

[文献标识码]A

Lung ultrasound in the diagnosis of interstitial lung disease related to connective tissue disease: a systematic review and Meta-analysis

GONG Haiyan, TANG Shiqi, YANG Yating, WANG Ping

Department of Ultrasound, the Third Affiliated Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510630, China

ABSTRACT Objective To systematically evaluate the value of lung ultrasound in the diagnosis of interstitial lung disease (ILD) related to connective tissue disease (CTD). **Methods** PubMed, Embase, Cochrane library, CBM, CNKI, VIP and Wanfang databases were searched during time from establishment to October 1st 2020 to collect the articles of lung ultrasound in the diagnosis of CTD-ILD. Two researchers according to the inclusion and exclusion criteria of diagnostic tests found relevant literature and used QUADAS-2 to evaluate the quality of the literatures, and the value of lung ultrasound in the diagnosis of CTD-ILD was analyzed by RevMan 5.2, Stata 12.0 and Meta-Disc 1.4 software, the pooled sensitivity, specificity, positive likelihood ratio, negative likelihood ratio and diagnostic odds ratio were calculated. The summarized receiver operating characteristic (SROC) curve was drawn, the area under the curve (AUC) and Q^* index were calculated, the heterogeneity test, sensitivity analysis and regression analysis were conducted, and the publication bias was analyzed by Deek's test. **Results** Totally 11 articles were included in this study, with a total of 599 patients. Meta analysis showed heterogeneity among articles and analyzed by random effects model. The pooled sensitivity was 0.92 (95%CI 0.89~0.95), the pooled specificity was 0.73 (95%CI 0.67~0.78), the pooled positive likelihood ratio was 4.31 (95%CI 2.39~7.77), the pooled negative likelihood ratio was 0.08 (95%CI 0.04~0.18), the pooled diagnostic odds ratio was 53.11 (95%CI 27.39~102.97), the area under the SROC curve was 0.94, Q^* index was 0.8796. No heterogeneity was found by sensitivity analysis and regression analysis, there was no obvious publication bias. **Conclusion** Lung ultrasound has a high diagnostic value for CTD-ILD and can provide a reference for clinical treatment.

KEY WORDS Ultrasonography; Connective tissue disease; Interstitial lung disease; Meta-analysis

结缔组织病(connective tissue disease, CTD)是一种损害多器官、多系统的自身免疫性疾病,常累及肺部引起间质性肺疾病(interstitial lung disease, ILD),称为结缔组织病相关间质性肺疾病(CTD-ILD),病理改变为肺小叶间质渗出、纤维化、胸膜增厚等,临床症状主要为气短、干咳、呼吸困难等^[1]。目前 CTD-ILD 最常用影像学检查方法为高分辨率 CT,准确率超过 94%^[2],异常征象包括磨玻璃影、网状影或蜂窝影、胸膜不规则增厚或胸膜下结节等^[3],但该方法费用高,有辐射损伤,不能床旁检查,重复性差,具有一定局限性。超声在肺部疾病中的应用日益广泛,具有无创、方便、价廉、重复性佳等优势,目前研究^[4]表明肺部超声诊断 CTD-ILD 的临床应用价值较高。本研究应用 Meta 分析探讨肺部超声对 CTD-ILD 的诊断价值,旨在为临床提供循证学依据。

资料与方法

一、文献检索

计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、CBM、CNKI、维普和万方数据库,检索时间为建库至 2020 年 10 月 1 日。检索语种为中文和英文,采用主题词与自由词相结合的方法,中文检索词为“超声”、“间质性肺疾病”或“肺间质疾病”;英文检索词为“interstitial lung disease”、“interstitial pneumonia”、“ultrasonography”、“ultrasound”、“ultrasonic”。

二、文献纳入和排除标准

纳入标准:①研究目的为评价肺部超声对 CTD-ILD 诊断价值的相关文献;②CTD-ILD 诊断金标准为高分辨率 CT;③可直接或间接获取真阳性(true positive, TP)、假阳性(false positive, FP)、假阴性(false negative, FN)、真阴性(true negative, TN)等数据。排除标准:①综述、动物实验、会议摘要、病例报告等;②重复性研究;③无法获取全文及数据不完整的文献。

三、资料提取

由 2 名研究者独立对文献进行评估和数据提取,提取信息包括文献基本特征(第一作者、发表年份、研究来源国家、样本量、患者性别和平均年龄、是否使用盲法、研究类型、超声扫查肋间隙数目、探头频率、肺部超声评价指标)、TP、FP、FN、TN。如有意见不同,则由第 3 人评估。

四、文献质量评估

使用 QUADAS-2 评价量表对纳入文献质量进行评价,包括病例选择、待评价试验、金标准、病例流程和进展情况,评价为“是”、“否”、“不清楚”^[5]。

五、统计学处理

应用 RevMan 5.2、Meta-Disc 1.4、Stata 12.0 统计软件,计算敏感性对数与假阳性率对数的 Spearman 相关系数,分析纳入文献间有无阈值效应产生的异质性;若存在阈值效应产生的异质性,绘制汇总受试者工作特征(SROC)曲线,计算 SROC 曲线下面积(AUC)和 Q^* 指数;若无阈值效应则合并效应量分析,采用 I^2 值进行异质性检验, $I^2 > 50\%$ 、 $P < 0.10$ 表明研究结果存在明显异质性,采用随机效应模型汇总;反之,则采用固定效应模型。对可能产生异质性的因素(探头频率、是否使用盲法、文献来源国家、超声扫查肋间隙数目)进行 Meta 回归分析、亚组分析及敏感性分析,探索异质性来源。绘制 Deek's 漏斗图检测文献是否具有发表偏倚性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、文献检索结果

初步检索文献 3008 篇,通过逐层筛选,最终纳入 11 篇文献^[3,6-15],其中中文 3 篇,英文 8 篇,共 599 例患者。纳入文献质量评价见图 1;基本特征见表 1。

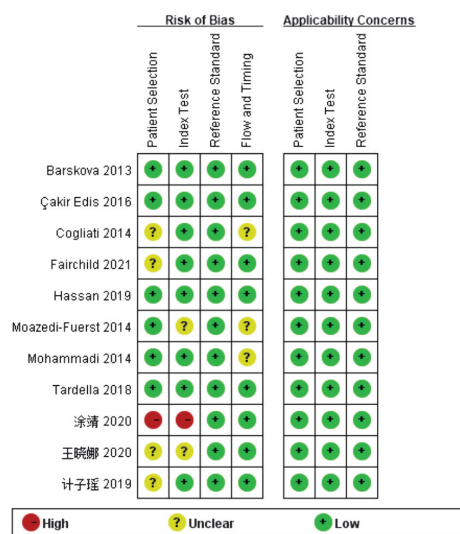


图 1 纳入文献质量评价

二、异质性分析

SROC 曲线显示各文献对应的点散在分布,非“肩臂”状;敏感性对数与假阳性率对数的 Spearman 相关系数为 0.396 ($P=0.228$),提示不存在阈值效应。各项研究合并敏感性、合并特异性、合并阳性似然比、合并阴性似然比均存在明显异质性 ($I^2=73.8\%$ 、 83.9% 、 87.1% 、 64.0% , $P=0.0000$ 、 0.0000 、 0.0000 、 0.0020),采用随机效应模型进行统计分析;合并诊断优势比不存在异质性 ($I^2=0$, $P=0.4622$),采用固定效应模型进行统计分析。

表 1 纳入文献的基本特征

第一作者	发表年份	国家	男/女 (例)	平均年龄(岁)	是否使用盲法	探头频率	疾病类型	样本量 (例)	超声扫查肋间隙数目	肺部超声评价指标	TP (例)	FP (例)	FN (例)	TN (例)
王晓娜 ^[3]	2020	中国	26/34	57.12±7.29	未提及	2-5 MHz, 3-9 MHz	RA 18 例, SSc 29 例, SS 13 例	60	50	计数B线, 观察异常胸膜线、肺滑动征	47	2	1	10
计子瑶 ^[6]	2019	中国	12/58	52.76±13.80	是	2-6 MHz	RA 32 例, SLE 16 例, SS 10 例, SSc 2 例, DM 4 例, MCTD 6 例	70	10	计数B线	46	4	4	16
涂靖 ^[7]	2020	中国	42/21	52.83±3.32	未提及	5-10 MHz	RA 20 例, SLE 17 例, SSc 5 例, PSS 12 例, DM 9 例	63	12	计数B线	36	3	5	19
Barskova ^[8]	2013	意大利	4/54	51±14	是	2.5-3.5 MHz	SSc	58	72	计数B线	36	10	0	12
Cogliati ^[9]	2014	意大利	10/29	64.87	是	2-5 MHz	RA	39	72	计数B线	12	13	1	13
Mohammadi ^[10]	2014	澳大利亚	8/62	50.29±9.70	是	7-10 MHz	SSc	70	10	计数B线	39	2	14	15
Fairchild ^[11]	2021	美国	未提及	未提及	是	12 MHz	SSc	20	14	计数B线, 观察异常胸膜线	9	2	0	9
Hassan ^[12]	2019	阿根廷	4/63	53±13	是	3.5 MHz	SSc	67	72	计数B线	29	25	0	13
Moazedi-Fuerst ^[13]	2014	澳大利亚	10/54	59±12	未提及	3.5 MHz	RA	64	18	计数B线, 观察异常胸膜线、胸膜下结节	16	2	1	45
Tardella ^[14]	2018	意大利	6/34	56.40±13.42	是	4-13 MHz	SSc	40	14	计数B线	26	1	1	12
Çakir Edis ^[15]	2016	土耳其	2/46	50.8±11.9	是	5-10 MHz	SSc	48	14	计数B线	29	3	0	16

RA: 类风湿性关节炎; SSc: 系统性硬化症; SLE: 系统性红斑狼疮; DM: 皮炎; SS: 干燥综合征; MCTD: 混合性结缔组织病; PSS: 原发性干燥综合征; TP: 真阳性; FP: 假阳性; FN: 假阴性; TN: 真阴性

三、Meta 分析结果

1. 肺部超声诊断CTD-ILD的汇总森林图见图2~6。合并敏感性0.92(95%可信区间0.89~0.95), 合并特异性0.73(95%可信区间0.67~0.78), 合并阳性似然比4.31(95%可信区间2.39~7.77), 合并阴性似然比0.08(95%可信区间0.04~0.18), 合并诊断优势比53.11(95%可信区间27.39~102.97), SROC曲线下面积0.9417, Q^* 指数为0.8796。见图7。

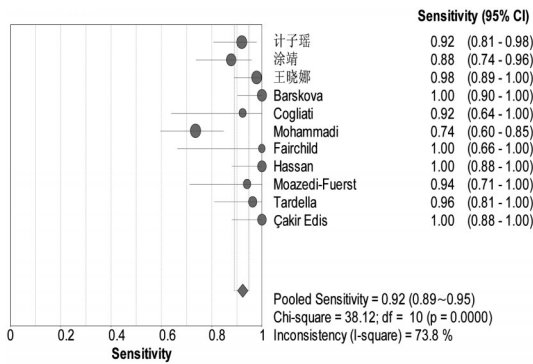


图 2 肺部超声诊断CTD-ILD的合并敏感性

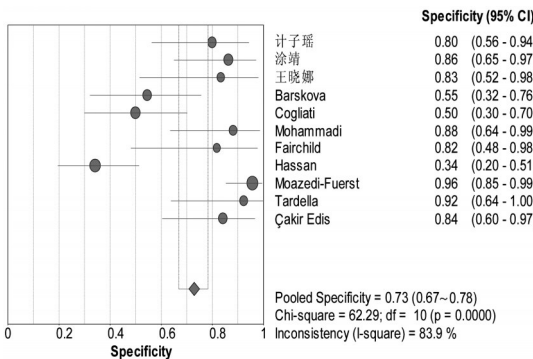


图 3 肺部超声诊断CTD-ILD的合并特异性

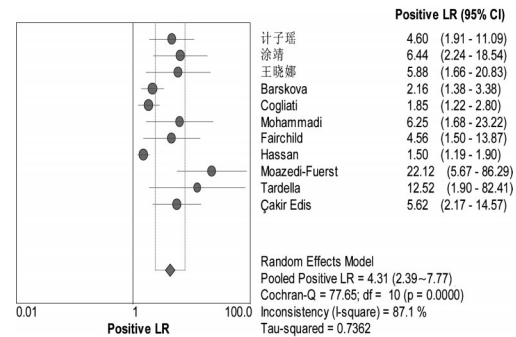


图 4 肺部超声诊断CTD-ILD的合并阳性似然比

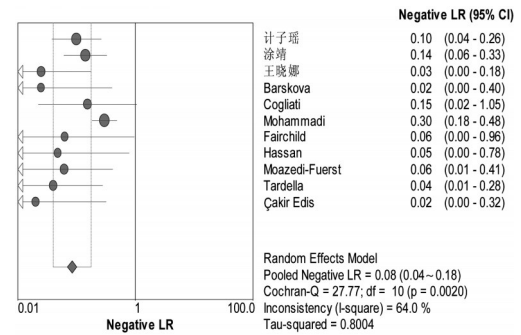


图 5 肺部超声诊断CTD-ILD的合并阴性似然比

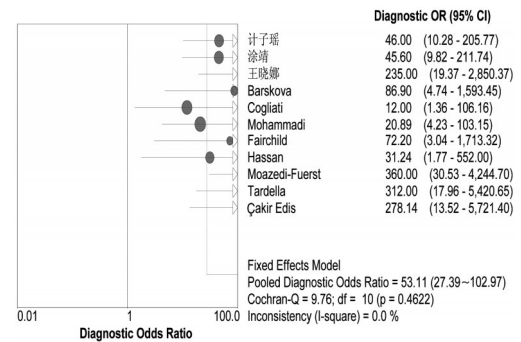


图 6 肺部超声诊断CTD-ILD的合并诊断优势比

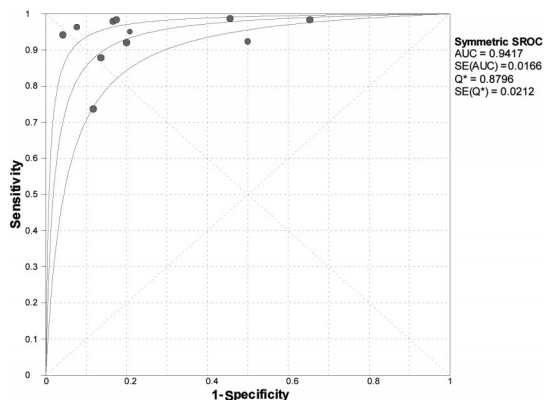


图7 肺部超声诊断CTD-ILD的SROC曲线图

2. 逐一剔除单个研究进行敏感性分析,然后重新进行Meta分析,当去除Mohammadi等^[10]研究后,其敏感性由0.92增加至0.96, I^2 值由73.8%降至43.0%,阴性似然比 I^2 值由64.0%降至0,其余指标无明显变化。

3. 结合纳入文献的基本特征,将超声扫查肋间隙数目(<50个或≥50个)、文献来源国家(中国/国外)、探头频率(低频/仅使用高频)、是否使用盲法(是/否/未提及)作为协变量进行回归分析,结果显示 P 值均>0.05,表明上述变量均非异质性来源。见表2。

表2 Meta 回归分析

变量	回归系数	标准误	P 值	相对诊断优势比	95%可信区间
探头频率	0.687	0.8879	0.4738	1.99	0.20~19.49
是否使用盲法	-1.786	0.9076	0.1064	0.17	0.02~1.73
文献来源国家	-1.037	0.8612	0.2824	0.35	0.04~3.24
超声扫查肋间隙数目	-2.383	1.4224	0.1524	0.09	0.00~3.48

四、发表偏倚评价

Deek's 漏斗图显示散点均匀分布于回归线两侧,纳入文献未见发表偏倚($P=0.55$)。见图8。

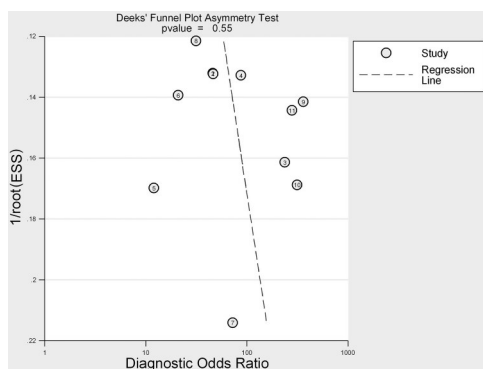


图8 Deek's 漏斗图

讨论

CTD包括系统性硬化症、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、干燥综合征、皮炎等慢性全身性免疫

系统疾病。CTD损害的靶组织主要为血管和间质等结缔组织,由于肺含有较丰富的血管、胶原等结缔组织,因此常被累及引起间质性肺疾病,称为CTD-ILD。该病晚期会出现肺弥漫性纤维化,预后差,死亡率高,临床应早期发现并及时干预,延缓病情进展。肺穿刺活检被认为是诊断ILD的金标准,但其具有创伤性,不宜作为常规检查方法。目前高分辨率CT是筛查CTD-ILD的影像学金标准^[16],但该方法价格高,具有放射性,不能床旁检查,重复性差,临床应用受限。近年来,肺部超声因操作简便、无辐射、可重复性佳等优点,在肺炎、气胸、急性呼吸窘迫综合征等肺部疾病中应用广泛,且在急诊和危重症患者检查中也有优势^[17]。Wang等^[18]研究表明肺部超声在ILD中具有较高价值,不仅能早期识别间质性改变,还能评估疾病的严重程度,其诊断效能与高分辨率CT高度一致。

本研究对国内外11篇肺部超声诊断CTD-ILD的文献进行Meta分析,共纳入599例患者,其中系统性红斑狼疮33例,类风湿关节炎173例,干燥综合征35例,系统性硬化症339例,皮炎13例,混合性结缔组织病6例。结果显示本研究存在一定异质性,这主要是由非阈值效应引起的,故采用随机效应模型汇总分析,Meta分析结果示肺部超声诊断CTD-ILD的合并敏感性0.92,合并特异性0.73,合并阳性似然比4.31,合并阴性似然比0.08,合并诊断优势比53.11,SROC曲线下面积0.9417, Q^* 指数为0.8796。阳性似然比和阴性似然比是反映敏感性和特异性的效应指标,研究^[19]表明当阳性似然比>10时,提示该诊断方法有确诊的临床价值,即误诊率越低;阴性似然比<0.1,提示该诊断方法有排除诊断的作用,本研究阴性似然比为0.08,提示肺部超声排除CTD-ILD的诊断效能较高。当诊断优势比>1时,其比值越大表明诊断方法价值高,本研究合并诊断优势比为53.11,说明肺部超声诊断CTD-ILD的价值高。当AUC越接近1, Q^* 指数越大,则表明该诊断方法的价值越高,本研究AUC为0.9417, Q^* 指数为0.8796,表明肺部超声对CTD-ILD具有较高的诊断效能,临床应用价值高。

本研究结果显示各研究间存在一定异质性,为探索异质性来源进一步行敏感性分析和回归分析。当去除Mohammadi等^[10]研究后,其敏感性由0.92增加至0.96, I^2 值由73.8%降低至43.0%,阴性似然比 I^2 值降至0,分析原因可能是其仅使用高频线阵探头扫查肺部的10个肋间隙位点,影响了深部肺实质及肺部整体情况的观察,导致敏感性降低,漏诊率增加,从而引起

方法学异质性。由于整体异质性并未消除,故进一步行回归分析探索异质性,发现超声扫查肋间隙数目、文献来源国家、探头频率、是否使用盲法均非异质性来源,本研究的异质性因素无法消除,一定程度上可能影响研究结论的可靠性,分析原因:①各项研究纳入患者的疾病类型、严重程度、病程、年龄均不同;②研究使用的机器类型、扫查条件均不同;③检查者的经验及操作手法存在差异,可能存在一定的主观性。

Xie 等^[20]应用 Meta 分析研究了简易肺部超声对 CTD-ILD 的诊断价值,其仅纳入了肺部超声诊断指标为观察计数 B 线的文献,虽然 B 线是肺间质综合征的特征性改变,但其特异性不高,容易误诊。另外,正常人下肺野也会观察到少量 B 线,且 ILD 通常合并不规则胸膜线和胸膜下肺结节等,故不能单纯依据 B 线数目来评估 CTD-ILD。本研究纳入文献观察指标包括 B 线、胸膜下结节及异常胸膜线、肺滑动征等,能更全面地评估 CTD-ILD。

本研究的局限性:①纳入研究及样本量较少;②肺部超声检查易受操作者主观因素及经验影响;③各研究间存在一定异质性,未能消除异质性因素;④目前肺部超声诊断 CTD-ILD 尚未制定统一的诊断标准,缺乏规范,今后仍需多中心、大样本研究进一步分析。

综上所述,肺部超声对 CTD-ILD 具有较高的诊断价值,能为临床提供参考,有助于早期干预,改善患者预后。

参考文献

- [1] Fischer A, du Bois R. Interstitial lung disease in connective tissue disorders[J]. *Lancet*, 2012, 380(9842): 689-698.
- [2] Rohatgi PK. Radiological evaluation of interstitial lung disease [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2011, 17(5): 337-345.
- [3] 王晓娜,牛慧敏,薛红元.肺超声与 HRCT 诊断结缔组织病相关间质性肺病的对比分析[J]. *中国超声医学杂志*, 2020, 36(9): 788-791.
- [4] Vasco PG, de Luna Cardenal G, Garrido IM, et al. Assessment of interstitial lung disease in Sjögren's syndrome by lung ultrasound: a pilot study of correlation with high-resolution chest tomography[J]. *Intern Emerg Med*, 2017, 12(3): 327-331.
- [5] 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): 529-636.
- [6] 计子瑶.结缔组织病相关间质性肺病超声与 HRCT 相关性的初步研究[D].沈阳:中国医科大学,2019.
- [7] 涂靖,吕成,吴木莹.肺部超声在结缔组织病相关性间质性肺疾病中的应用价值[J]. *全科医学临床与教育*, 2020, 18(8): 709-712.
- [8] Barskova T, Gargani L, Guiducci S, et al. Lung ultrasound for the screening of interstitial lung disease in very early systemic sclerosis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(3): 390-395.
- [9] Cogliati C, Antivalle M, Torzillo D, et al. Standard and pocket-size lung ultrasound devices can detect interstitial lung disease in rheumatoid arthritis patients[J]. *Rheumatology*, 2014, 53(8): 1497-1503.
- [10] Mohammadi A, Oshnoei S, Ghasemi-rad M. Comparison of a new, modified lung ultrasonography technique with high-resolution CT in the diagnosis of the alveolo-interstitial syndrome of systemic scleroderma[J]. *Med Ultrason*, 2014, 16(1): 27-31.
- [11] Fairchild R, Chung M, Yang D, et al. Development and assessment of a novel lung ultrasound interpretation criteria for the detection of interstitial lung disease in systemic sclerosis [J]. *Arthritis Care Res*, 2021, 73(9): 1338-1342.
- [12] Hassan RI, Lubertino LI, Barth MA, et al. Lung ultrasound as a screening method for interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis [J]. *J Clin Rheumatol*, 2019, 25(7): 304-307.
- [13] Moazedi-Fuerst FC, Kielhauser SM, Scheidl S, et al. Ultrasound screening for interstitial lung disease in rheumatoid arthritis [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2014, 32(2): 199-203.
- [14] Tardella M, Di Carlo M, Carotti M, et al. Ultrasound B-lines in the evaluation of interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis: cut-off point definition for the presence of significant pulmonary fibrosis [J]. *Medicine*, 2018, 97(18): e0566.
- [15] Çakir Edis E, Hatipoğlu ON, Pamuk ÖN, et al. Effectiveness of thoracic ultrasonography in the evaluation of the severity of pulmonary involvement in patients with systemic sclerosis [J]. *Arch Rheumatol*, 2016, 31(4): 364-370.
- [16] Man MA, Dantes E, Domokos HB, et al. Correlation between transthoracic lung ultrasound score and hrcr features in patients with interstitial lung diseases [J]. *J Clin Med*, 2019, 8(8): 1199.
- [17] Zhou Y, Fan Q, Cavus O, et al. Lung ultrasound: predictor of acute respiratory distress syndrome in intensive care unit patients [J]. *Saudi J Anaesth*, 2018, 12(3): 457-461.
- [18] Wang R, Zhang H, Ding Y, et al. Transthoracic ultrasonographic features of typical high-resolution computed tomography signs of interstitial lung diseases [J]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*, 2020, 43(7): 564-570.
- [19] Deeks JJ, Altman DG. Diagnostic tests 4: likelihood ratios [J]. *BMJ*, 2004, 329(7458): 168-169.
- [20] Xie HQ, Zhang WW, Sun S, et al. A simplified lung ultrasound for the diagnosis of interstitial lung disease in connective tissue disease: a Meta-analysis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2019, 21(1): 93.

(收稿日期:2021-02-28)