

定量超声检测技术对骨质疏松症诊断价值的 Meta 分析

杨芳 姚燕 郭蔚莹 李波 林承赫

中图分类号: R445.1 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2012)03-0197-06

摘要: **目的** 应用 Meta 分析法综合评价定量超声检测技术(QUS)对骨质疏松症的诊断价值。**方法** 检索 PubMed、Medline、中文科技期刊全文数据库(VIP)、中国期刊全文数据库(CNKI)和万方等数据库,检索时间为各数据库自建库起至2011年9月发表的相关文献,收集关于QUS检测技术诊断骨质疏松症的相关文献并进行信息统计和文献质量评估;采用 Meta-Disc 1.4 软件随机效应模型进行数据分析,计算合并敏感度、特异度、似然比及合并受试者工作特征曲线等指标。**结果** 共纳入5篇文章,其中英文1篇,中文4篇,共844名研究对象,其中经双能X线金标准诊断的骨质疏松患者284例,非患者560例。异质性检验显示纳入研究存在异质性,通过随机效应模型计算合并敏感度为0.46(95% C.I.: 0.42~0.51),合并特异度为0.73(95% C.I.: 0.70~0.75),合并阳性似然比为2.43(95% C.I.: 1.42~4.13),合并阴性似然比为0.66(95% C.I.: 0.48~0.90),合并受试者工作特征曲线下面积为0.74。**结论** QUS检测技术对骨质疏松症诊断能力尚可,但尚不能认为其具有较高的准确性,应进一步规范QUS检测方法,寻求适合中国人骨质疏松症QUS诊断阈值及检测部位,及通过更多高质量、大样本相关研究对结果进一步验证。

关键词: 骨质疏松; 定量超声; 诊断; Meta 分析

Diagnostic value of quantitative ultrasound test in osteoporosis: a Meta-analysis YANG Fang, YAO Yan, GUO Weiying, et al. The First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China

Corresponding author: YANG Fang, Email: yangfang7164@yahoo.com.cn

Abstract: **Objective** To evaluate the diagnostic value of quantitative ultrasound test in osteoporosis using Meta-analysis method. **Methods** PubMed, Medline, VIP, CNKI, and WANFANG databases (from the date of each database established to September, 2011) were searched to collect studies evaluating the diagnostic value of quantitative ultrasound test in osteoporosis. The statistical information and quality of science of these papers were assessed. The data were analyzed using Meta-Disc 1.4 software. The diagnostic value of quantitative ultrasound in osteoporosis was evaluated with the combined sensitivity, specificity, the likelihood ratio, and summary receiver operating characteristic curve. **Results** Five literatures were collected including 1 in English and 4 in Chinese. Eight hundred and forty-four subjects were included in the review including 284 osteoporosis patients and 560 non-osteoporosis individuals, all diagnosed with dual energy X-ray absorptiometry testing. Heterogeneity test showed that the heterogeneity was existed among the study. Using random effect models to analyze the data, the value of the weighted sensitivity was 0.46 (95% CI: 0.42 ~ 0.51), the specificity was 0.73 (95% CI: 0.70 ~ 0.75), the positive likelihood ratio was 2.43 (95% CI: 1.42 ~ 4.13), negative likelihood ratio was 0.66 (95% CI: 0.48 ~ 0.90), and the area under the summary receiver operating characteristic curve was 0.74. **Conclusion** The diagnostic ability of quantitative ultrasound test is fair, but may not be considered as high accuracy. Standard criterion of QUS test and appropriate cut-off values for Chinese people should be studied in the future, and more high quality studies with large sample are required to assess its clinical value.

Key words: Osteoporosis; Quantitative ultrasound; Diagnosis; Meta-analysis

作者单位: 130021 长春, 吉林大学第一医院(杨芳、姚燕、郭蔚莹、李波、林承赫); 吉林大学公共卫生学院(姚燕、李波)

通讯作者: 姚燕, Email: yaoyan@jlu.edu.cn

骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 是一种以骨量减少和骨组织微结构破坏, 导致骨脆性增加、骨折危险性增加的慢性骨骼疾病, 现已公认严重影响社会公共健康的问题之一^[14]。对于骨质疏松症的诊断, WHO 推荐使用双能 X 线 (Dual energy X-ray absorptiometry, DXA) 腰椎正位骨密度测量结果作为其诊断金标准^[5,6]。但是, 由于 DXA 在测定骨质量的同时, 对骨结构及材料学特征评价作用存在一定局限性, 且检测费用较高, 因此近年发展起来的定量超声检测法 (Quantitative ultrasound, QUS) 凭借其无射线、无创、便携、价廉及能够提供骨质量和骨强度信息等优点, 逐步成为很多医生和研究者进行人群骨质疏松诊断和筛查的首选工具之一^[7-10]。目前, 国内外应用 QUS 对人群进行骨质疏松症诊断的研究较多, 但对其诊断价值作出了不同程度的肯定。为科学、正确评价 QUS 在骨质疏松症中的诊断价值, 本研究采用 Meta 分析的方法, 汇总分析了国内外公开发表的有关 QUS 在中国人骨质疏松诊断应用方面的相关文献。

1 材料和方法

1.1 文献纳入与排除标准

纳入标准: ①研究目的为评价定量超声检测技术对骨质疏松症的临床诊断价值; ②研究对象为中国人; ③采用双能 X 线骨密度测量结果, WHO 推荐的 T 评分法为骨质疏松症诊断金标准; ④研究结果中含有或通过计算可以获得四格表数据; ⑤检测方法为定量超声检测; ⑥中文或英文文献。排除标准: ①无原始数据或提供的数据无法通过计算获得真阳性数、假阳性数、真阴性数、假阴性数; ②病例报告、综述, 及数据重复发表文献。

1.2 检索策略

从 PubMed、Medline 数据库以及中文科技期刊全文数据库 (VIP)、中国期刊全文数据库 (CNKI) 和万方数据库中检索各数据库自建库起至 2011 年 9 月公开发表的相关文献。英文检索词为 osteoporosis/OP、quantitative ultrasound/QUS, 中文检索词为骨质疏松、定量超声。为避免漏查, 采用手工检索及网上检索相结合的方法, 检索到的文献中的参考文献进行补充检索。

1.3 文献质量评价

对筛选所得文献参照诊断试验质量评价标准

(quality assessment of diagnostic accuracy studies, QUADAS) 进行质量分级^[11]。根据 QUADAS 中的 14 个条目分别对各文献按“是”、“否”、“不清楚”3 个判断标准进行评价。由 2 名评价员独立完成质量分级和资料提取, 并进行交叉核对, 确保资料提取和文献质量分析结果的一致性。如遇分歧经讨论或向专家咨询解决。

1.4 数据提取

提取研究作者、发表时间、研究对象基本信息、样本量、定量超声仪型号及产地、测量指标、测量部位、诊断阈值、原始四格表数据。

1.5 数据统计分析

(1) 异质性检验 运用 Meta-Disc 1.4 软件进行异质性分析。诊断性试验中异质性是由阈值效应和非阈值效应引起的, 本试验通过计算敏感度对数与 (1-特异度) 对数的 spearman 相关系数检验其阈值效应, 通过计算诊断比值比 (diagnostic odds ratio, DOR) 的 Cochran-Q 值检验非阈值效应。若 $P > 0.05$ 则无统计学异质性, 选用固定效应模式; 若 $P < 0.05$ 则存在统计学异质性, 选用随机效应模型。

(2) 合并效应量 利用 Meta-Disc 1.4 软件进行试验数据的统计学分析, 对可提取四格表数据的文献, 采用随机效应模型计算各研究的合并敏感度 (sensitivity, SEN)、合并特异度 (specificity, SPE)、阳性似然比 (positive likelihood ratio, PLR)、阴性似然比 (negative likelihood ratio, NLR)、诊断比值比 (DOR) 及其 95% 可信区间 (confidence interval, C.I.), 并进行综合受试者工作特征 (SROC) 曲线分析^[12], 估计 SROC 曲线下面积 (area under curve, AUC)。

2 结果

2.1 纳入研究基本特征

初步检索到英文文献 419 篇, 中文文献 394 篇。经本研究纳入和排除标准筛选, 最终共纳入文献 5 篇, 其中英文文献 1 篇^[13], 中文文献 4 篇^[14-17], 共计 844 名研究对象, 其中经双能 X 线金标准诊断的骨质疏松患者 284 例, 非患者 560 例 (表 1)。由于其中 2 篇文章存在选用不同的检测阈值作为判断待测技术诊断能力的指标, 因此将每个检测阈值下的检测结果均作为单独的研究处理。本研究共纳入 8 个独立的研究。

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	检测部位	检测指标	诊断阈值	真阳性	假阳性	假阴性	真阴性	检测人数
NingNing Jin2010 ^[13]	左跟骨	STI	T < -2.5	4	6	2	94	106
	左跟骨	STI	T ≤ -2.1	5	14	1	86	106
伍贤平 1997 ^[14]	右侧胫骨	§OS	T < -2.5	24	13	8	59	104
	右跟骨	SOS	T ≤ -2.5	14	26	90	161	291
金善循 2005 ^[15]	右跟骨	SOS	T ≤ -2.0	34	61	70	126	291
	右跟骨	SOS	T ≤ -1.0	67	116	37	71	291
邓桥莉 2009 ^[16]	左跟骨	STI	T ≤ -2.5	55	13	39	73	180
吴琼 2007 ^[17]	右跟骨	STI	T ≤ -2.5	26	33	22	82	163

2.2 纳入研究的质量评价

按照 QUADAS 质量评价标准对 5 篇纳入研究的文献进行质量评价,结果见表 2。纳入的 5 篇文章患者均以双能 X 线检查结果为诊断骨质疏松患

者的金标准,且均明确描述了待评价检测技术的操作方法,可在相同条件下重复。第 13 条在本研究中不适用,因此均未列出。

表 2 纳入研究质量评价

纳入研究	QUADAS 质量评价条目													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
NingNing Jin2010 ^[13]	是	是	是	是	否	否	是	是	是	不清楚	不清楚	是	-	否
伍贤平 1997 ^[14]	否	是	是	不清楚	是	是	是	是	是	不清楚	不清楚	是	-	-
金善循 2005 ^[15]	否	是	是	是	是	是	是	是	是	不清楚	不清楚	是	-	-
邓桥莉 2009 ^[16]	否	是	是	是	否	否	是	是	是	不清楚	不清楚	是	-	否
吴琼 2007 ^[17]	不清楚	是	是	是	是	是	是	是	是	不清楚	不清楚	是	-	-

1. 病例谱是否包含了各种病例及易混淆的疾病病例?
2. 研究对象的选择标准是否明确?
3. 金标准是否能够区分有病、无病状态?
4. 金标准和待评价试验检测的间隔时间是否足够短,以避免出现疾病病情的变化?
5. 是否所有的样本或随机选择的样本均接受了金标准试验?
6. 是否所有病例无论待评价试验的结果如何,都接受了都相同的金标准试验?
7. 金标准试验是否独立于待评价试验,即待评价试验不包含在金标准中?
8. 待评价试验的操作是否描述得足够清楚且可重复?
9. 金标准试验的操作是否描述得足够清楚且可重复?
10. 待评价试验的结果判读是否在不知晓金标准试验结果的情况下进行的?
11. 金标准试验的结果判读是否在不知晓待评价试验结果的情况下进行的?
12. 当解释试验结果时,可获得的临床资料是否与实际应用中可获得的临床资料一致?
13. 是否报告了难以解释的中间试验结果?
14. 对退出研究的病例是否进行解释?

2.3 异质性检验结果

敏感度对数与(1-特异度)对数的 spearman 相关系数为 -0.17, $P = 0.69$,尚不能认为存在阈值效应,因此也不存在阈值效应引起的异质性。DOR 的 Cochran-Q 值为,59.96($P < 0.0001$),提示可能存在非阈值效应,选用随机效应模型分析(图 1)。

2.4 合并分析结果

8 个研究合并效应量分别为, $SEN_{\text{合并}} = 0.46$ (95% C. I. : 0.42 ~ 0.51), $SPE_{\text{合并}} = 0.73$ (95% C. I. : 0.70 ~ 0.75), $PLR_{\text{合并}} = 2.43$ (95% C. I. : 1.42 ~ 4.13), $NLR_{\text{合并}} = 0.66$ (95% C. I. : 0.48 ~ 0.90), $DOR = 3.75$ (95% C. I. : 1.66 ~ 8.47)。Moses 模型中 $b = 0.11$ ($P = 0.79$),提示 SROC 曲线对称,采用 万方数据

固定效应模型拟合 SROC 曲线。 $AUC = 0.74$ ($SE = 0.09$), $Q * = 0.68$ ($SE * = 0.08$) (图 2 至图 6)。

3 讨论

QUS 是上世纪 80 年代开发的一种用于评价骨骼状态的检测技术^[18],至今将其运用于骨质疏松的诊断已经有 30 多年的历史。目前,市面上 QUS 主要产品有 DMS 的 UBIS、GE Lunar 的 Achilles Express、Hologic 的 Sahara、Norland 的 McCue 和 Sunlight 等,除 Sunlight 外,其余 QUS 均以跟骨为测量部位。据报道,跟骨大小、形状以及其周围软组织厚度的不同可能会导致不同个体所检测的骨头部位不同,因此导致错误的检测结果判断^[19];并且,在不

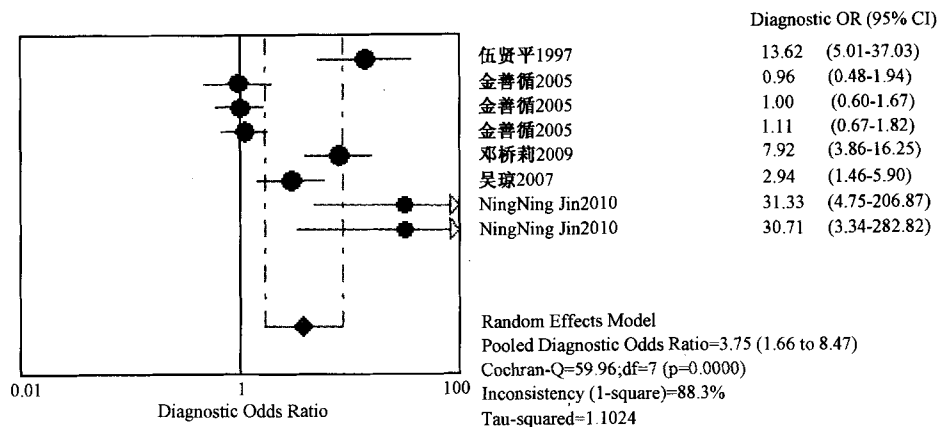


图1 定量超声检测技术对骨质疏松症诊断比值比的森林图

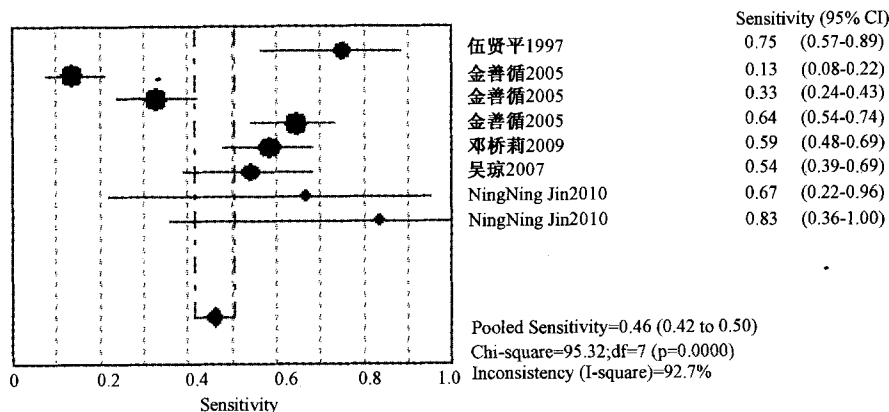


图2 定量超声检测技术对骨质疏松症诊断合并敏感度的森林图

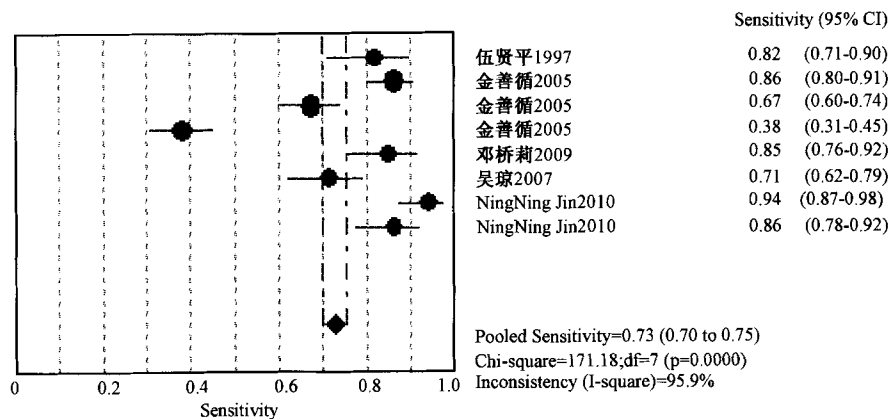


图3 定量超声检测技术对骨质疏松症诊断合并特异度的森林图

同地区、不同人群中将 QUS 应用于骨质疏松症诊断、筛查时至今仍未有统一的参考阈值^[20]。因此,不同研究报告的 QUS 应用于骨质疏松症的诊断价值不同。本研究运用循证医学方法,对近 30 年来发表的相关文章进行了荟萃分析。

研究结果显示,QUS 诊断骨质疏松症的合并敏感度为 0.46,提示其漏诊率较高(为 54%);合并特

异度为 0.73,提示 QUS 在骨质疏松症诊断中误诊率相对较低(为 27%)。LR 是同时反映敏感度和特异度的复合指标,不受疾病人群患病率的影响,能够全面反映检测技术的诊断价值。本研究结果显示,合并 PLR 为 2.43,合并 NLR 为 0.66,即 QUS 正确判断骨质疏松患者为阳性的可能性是错误判断非骨质疏松患者为阳性的 2.43 倍,而 QUS 错误判断骨质

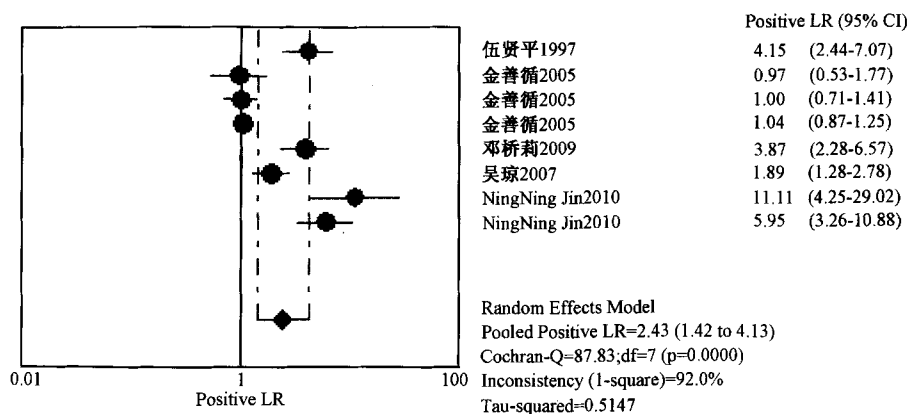


图4 定量超声检测技术对骨质疏松症诊断合并阳性似然比的森林图

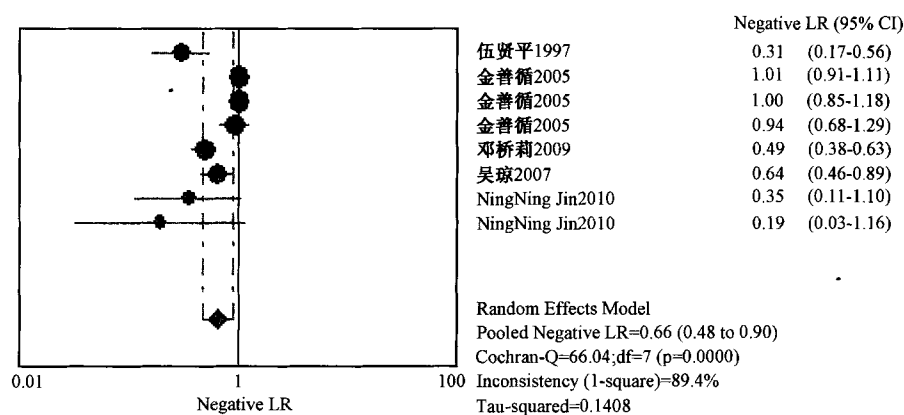


图5 定量超声检测技术对骨质疏松症诊断合并阴性似然比的森林图

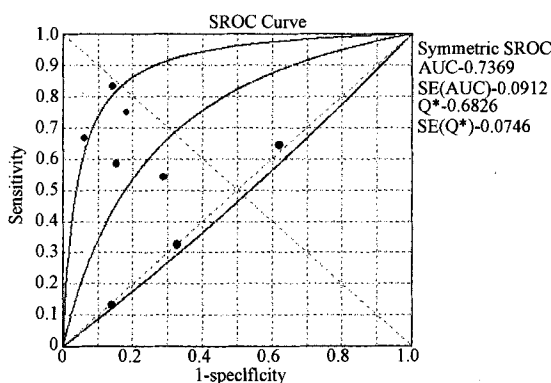


图6 定量超声诊断骨质疏松症的 SROC 曲线

疏松患者为阴性的可能性是正确判断非骨质疏松患者为阴性的 0.66 倍。Jaeschke, R. 等提出, 当 $PLR > 10$ 且 $NLR < 0.1$ 时, 具有令人信服的诊断效能; 当 $5 < PLR \leq 10$ 且 $0.1 \leq NLR < 0.2$ 时, 具有中等的诊断效能; 当 $2 < PLR \leq 5$ 且 $0.2 \leq NLR < 0.5$ 时, 诊断效能虽然较小, 但是有些时候很重要; 当 $1 < PLR \leq 2$ 且 $0.5 \leq NLR < 1$ 时, 诊断效能很小, 而且基本不重要^[21]。本研究结果合并 PLR 为 2.43, 尚不能

万方数据

认为 QUS 诊断效能较强。另外, 评价诊断试验价值的另一项指标是 SROC 曲线及其曲线下的面积。SROC 曲线分析法不随阈值变化的影响, 通过计算曲线下的面积及 Q^* 值大小可以进一步评价诊断试验的准确度, 本研究中 AUC 为 0.74, Q^* 为 0.68, 均较接近 1, 提示其诊断能力尚可, 但尚不能认为其具有较高的准确性。

分析其原因可能为: 首先, 各研究纳入的检测人群年龄、健康状态等不尽相同, 部分研究中病例谱未包含各种骨质疏松症病例及与之易混淆的疾病病例; 并且在一些研究中并非所有的样本或随机选择的样本均接受了金标准试验, 造成不同研究 QUS 诊断准确性有一定的差异。其次, 各研究 QUS 检测部位不同可能也是造成诊断准确性出现差异的原因。最后, 检测阈值不同, 诊断试验效能也不同。本研究纳入的各研究 QUS 诊断阈值选择不一致, 且同一文献中不同诊断阈值下, 诊断试验真实性指标 (包括敏感度、特异度、阳性似然比、阴性似然比) 差别亦较大。提示, 规范 QUS 检测方法, 寻求适合中国人

骨质疏松症 QUS 诊断阈值及检测部位是今后相关研究中需要重点探讨的问题之一。在应用 QUS 对人群进行骨质疏松症筛查和诊断时应进一步结合其疾病相关危险因素暴露史及病史,综合考虑。另外,本研究纳入文献数量有限,未进行亚组分析,需要更多高质量、大样本的研究进一步加以验证。

【参 考 文 献】

- [1] 马俊岭,郭海英,阳晓东. 骨质疏松症的流行病学概况. 中国全科医学,2009,12(9B):1744-1746.
- [2] Sanders KM, Nicholson GC, Ugoni AM, et al. Health burden of hip and other fractures in Australia beyond 2000-Projections based on the Geelong Osteoporosis Study. The Medical Journal of Australia, 1999, 170(10):467-470.
- [3] van Staa TP, Dennison EM, Leufkens HG, et al. Epidemiology of fractures in England and Wales. Bone, 2001, 29(6):517-522.
- [4] Shatrugna V, Kulkarni B, Kumar PA, et al. Bone status of Indian women from a low-income group and its relationship to the nutritional status. Osteoporosis International, 2005, 16(12):1827-1835.
- [5] The WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Technical report series 843, WHO. Geneva; 1994.
- [6] Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, et al. The diagnosis of osteoporosis. J Bone Miner Res, 1994, 9(8):1137-1141.
- [7] 高雷,刘林林,曹春生. 定量超声在诊断老年性骨质疏松症中的应用. 中国实验诊断学,2003,7(6):510-511.
- [8] 凌静,戴新民,叶细锋,等. 19708 例健康体检人员跟骨定量超声检测骨密度结果分析. 中华保健医学杂志,2011,13(2):149-150.
- [9] 李树法,向菲,张敏,等. 贵阳市区女性原发性骨质疏松症的流行病学调查. 中国妇幼保健,2010,25(14):1963-1965.
- [10] 薛军,刘光华,刘邦忠. 定量超声测定法筛查健康人群骨质疏松的患病率. 中国临床医学,2009,16(3):432-433.
- [11] Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, et al. The development of QUA-DAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. BMC Med Res Methodol, 2003, 3:25.
- [12] 刘云霞,王洁贞,刘建平,等. Meta 分析在诊断试验评价中的应用. 中国卫生统计,2005,22(1):16-19.
- [13] Ning Ningjin, Shou Qinglin, Ying Zhang, et al. Assess the discrimination of Achilles InSight calcaneus quantitative ultrasound device for osteoporosis in Chinese women: Compared with dual energy X-ray absorptiometry measurements. European Journal of Radiology, 2010, 76:265-268.
- [14] 伍贤平,廖二元,周智广,等. 定量超声诊断骨质疏松症的临床应用和评价. 中国超声医学杂志,1997,13(7):8-11.
- [15] 金善循,徐克惠,王雪梅,等. DXA 腰椎骨密度诊断评价超声诊断骨质疏松的阈值研究. 中国医刊,2005,40(11):35-36.
- [16] 邓桥莉,陈德才,伍援朝,等. 定量超声骨测量仪在骨质疏松症诊断中的应用价值. 西部医学,2009,21(10):1672-1675.
- [17] 吴琼,杨欣,何农,等. 定量超声法与双能 X 线吸收法在骨质疏松症诊断中的比较. 中国医刊,2007,42(3):50-52.
- [18] Damilakis J, Perisnakis K, Vagios E, et al. Effect of region of interest location on ultrasound measurements of the calcaneus. Calcif Tissue Int, 1998, 63(4):300-305.
- [19] Frost ML, Blake GM, Fogelman I. Does quantitative ultrasound imaging enhance precision and discrimination?. Osteoporos Int., 2000, 11(5):425-433.
- [20] 余卫. 骨密度的测量及骨质疏松的诊断. 当代医学,2001,7(6):76-82.
- [21] Jaeschke, R., Guyatt G. H., Sackett D. L. "Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? The Evidence-Based Medicine Working Group. ". JAMA, 1994, 271(9):703-707.

(收稿日期:2011-10-08)

定量超声检测技术对骨质疏松症诊断价值的Meta分析

作者：[杨芳](#)，[姚燕](#)，[郭蔚莹](#)，[李波](#)，[林承赫](#)

作者单位：[杨芳, 郭蔚莹, 林承赫 \(吉林大学第一医院, 长春, 130021\)](#)，[姚燕, 李波 \(130021 长春, 吉林大学第一医院; 吉林大学公共卫生学院\)](#)

刊名：[中国骨质疏松杂志](#) 

英文刊名：[Chinese Journal of Osteoporosis](#)

年，卷(期)：2012, 18(3)

本文链接：http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201203002.aspx