

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.1671-8348.2017.19.023

PET/MRI 与 PET/CT 对淋巴瘤诊断一致性的系统评价*

邓禹¹, 李爱玲², 邱琳³, 杨朝¹, 黄占文^{3△}

(1. 西南医科大学临床医学院卓越医师班, 四川泸州 646000; 2. 西南医科大学循证医学中心, 四川泸州 646000;

3. 西南医科大学附属医院核医学科, 四川泸州 646000)

[摘要] **目的** 系统评价正电子发射断层显像术(PET)/磁共振成像(MRI)和 PET/CT 在淋巴瘤诊断中灵敏度(SEN)与特异性(SPE)的一致性。**方法** 计算机检索 PubMed、Cochrane Library、中国生物医学文献服务数据库(CBM)数据库、中国期刊全文数据库、万方数据库及中文科技期刊数据库(VIP),检索时间截止到 2016 年 10 月,纳入研究 PET/MRI 和 PET/CT 在淋巴瘤诊断中的 SEN 与 SPE 的相关文献。由两名研究者根据纳入和排除标准独立进行文献筛选,提取资料、评价数据,进行结果分析。**结果** 共纳入 6 篇文献,221 例淋巴瘤患者。其中,4 篇文献提供了基于患者及病灶部位的资料(含 1 篇提供分期的数据),2 篇文献仅提供了基于病灶部位的资料(含 1 篇提供分期的数据)。结果显示,PET/MRI 与 PET/CT 均能够准确地发现淋巴瘤患者体内的病灶,其发现的病灶部位及数量基本吻合。PET/MRI 与 PET/CT 发现病灶的 SEN 与 SPE 较高,并且在淋巴瘤诊断中具有较高的一致性。**结论** PET/MRI 在淋巴瘤诊断中的 SEN、SPE 与 PET/CT 相近,可能成为淋巴瘤诊断的重要方法。

[关键词] 正电子发射断层显像术;磁共振成像;CT;淋巴瘤;系统评价**[中图分类号]** R817.4**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)19-2668-04

Comparison of the consistency of PET/MRI and PET/CT in the diagnosis of lymphoma: a systematic review*

Deng Yu¹, Li Ailing², Qiu Lin³, Yang Zhao¹, Huang Zhanwen^{3△}

(1. Clinical Excellence Physician Class, College of Clinical Medicine, Southwest Medical University,

Luzhou, Sichuan 646000, China; 2. Center of Evidence-based Medicine, Southwest Medical

University, Luzhou, Sichuan 646000, China; 3. Department of Nuclear Medicine,

the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China)

[Abstract] **Objective** To systematically evaluate the consistency of sensitivity (SEN) and specificity (SPE) between positron-emission tomography (PET)/magnetic resonance imaging (MRI) and PET/CT in the diagnosis of lymphoma. **Methods** The databases, including PubMed, Cochrane Library, Chinese Biomedical Literature Database (CBM), CNKI, Wanfang and VIP, were retrieved till October 2016. The studies published the SEN and SPE of PET/MRI and PET/CT in the diagnosis of lymphoma were collected and selected based on inclusion and exclusion criteria by two reviewers independently. Then, data extraction and analysis were performed by two independent reviewers. **Results** A total of 6 studies, including 221 cases of patients with lymphoma, were included. Among the 6 studies, 4 of them provided patients-based and site-based data (including one provided data about staging of disease), and 2 studies only provided site-based data (including one provided data about staging of disease). The results indicated that both PET/MRI and PET/CT can accurately detect the lesions in patients with lymphoma, and the locations and numbers of lesions found by the two methods were almost the same. Additionally, PET/MRI and PET/CT had high SEN and SPE for detection of lesions in patients with lymphoma, and had high consistency in the diagnosis of lymphoma. **Conclusion** The SEN and SPE of PET/MRI were similar to those of PET/CT in the diagnosis of lymphoma. PET/MRI may become a significant method for diagnosing lymphoma.

[Key words] positron-emission tomography; magnetic resonance imaging; CT; lymphoma; systematic review

淋巴瘤是常见的血液恶性肿瘤,它起源于淋巴造血系统,全身各组织器官均可受累,发病机制不清。中国恶性淋巴瘤相对较少,近几年新发病例逐年上升,每年至少超过 250 000 例^[1]。目前,淋巴瘤可以通过治疗(如放疗、化疗、联合治疗等方案)达到临床完全缓解,治疗方案的选择依赖于影像学对肿瘤的准确分期。传统显像技术如 CT、磁共振成像(MRI)、超声,对可疑及正常的淋巴结、治疗后患者病灶周围残存肿瘤组织的鉴别有一定的局限性。近年来,由于核医学的发展,正电子发射断层显像术(PET)/CT 广泛运用在肿瘤的早期诊断、临床分期及疗效预测等方面^[2]。目前临床上 PET/CT 是淋巴瘤临床分期的首选方法,它对淋巴瘤浸润病灶有较高的敏感性与特异性,有助于临床更准确的分期,从而指导治疗^[3]。而 PET/

MRI 与 PET/CT 相比,由于 MRI 能够提供更好的软组织对比度,且放射线辐射剂量更低,进行磁共振波谱(magnetic resonance spectroscopy, MRS)分析、磁共振弥散加权成像(magnetic resonance imaging diffusion weighted imaging, MRI-DWI)对恶性肿瘤病变的检测更为敏感,可能会比 PET/CT 获得更丰富的影像学资料^[4-5]。然而,PET/MRI 和 PET/CT 在淋巴瘤诊断中是否具有-致性,国内鲜有报道。本研究对 PET/MRI 和 PET/CT 在淋巴瘤诊断中的灵敏度(sensitivity, SEN)和特异性(specificity, SPE)进行评价,以期临床选择提供依据。

1 资料与方法

1.1 检索策略 计算机检索 6 个电子数据库,分别是 PubMed、Cochrane Library、中国生物医学文献服务数据库(CBM)、中国期

表 1 QUADAS-2 评价内容

项目	内容
病例选择	纳入了连续或随机的病例? 是否避免了病例一对照类研究设计? 是否避免了不恰当的排除?
待评价的诊断方法金标准(病理)	待评价的影像学方法诊断过程是否与该病诊断的金标准相独立? 金标准能否正确诊断此疾病? 金标准的诊断是否受测试诊断方法的影响?
测试步骤及时间间隔	待评价诊断试验和金标准在进行疾病诊断时是否有恰当的时间间隔? 所有的患者是否都接受了金标准诊断? 最终的数据分析是否纳入了所有的病例?

刊全文数据库、万方数据库及中文科技期刊数据库(VIP),检索时间截至 2016 年 10 月 1 日。检索策略为主题词与自由词相结合的形式,使用的主题词包括:PET/MRI、PET/CT、lymphoma、oncology、PET。为避免漏查文献,手工检索 32 种中文医学杂志,同时对纳入文献的参考文献进行追索。文献检索无语言限制。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)研究对象:明确诊断为淋巴瘤的患者;(2)研究类型:前瞻性研究;(3)检测方法:PET/MRI 与 PET/CT;(4)金标准:病理学检查;(5)描述对象:PET/MRI 发现病灶的部位及数量、PET/CT 发现病灶的部位及数量、SEN、SPE、Kappa(κ)值。排除标准:不符合以上纳入标准的研究均排除。

1.3 文献纳入与方法学质量评价 两位研究者通过独立阅读检索到的文献摘要,排除明显不相关的文献,再通读全文进一步决定是否纳入。意见不一致时由第三方决定纳入与否。参照诊断性试验准确性质量评价工具-2(QUADAS-2)的质量评价标准^[6-7],评价纳入文献的偏倚风险。QUADAS-2 评价内容包括病例的选择、待评价的诊断方法、金标准、测试步骤及时间间隔 4 个部分,每个部分包括多个问题,具体内容见表 1。采用“是”、“否”、“不清楚”回答问题,根据问题的答案确定纳入研究的偏倚风险高低。若某一项目中所有问题的回答均为“是”,则该项目记为“低偏倚风险”;若某一项目中有一个问题的回答为“不清楚”,则该项目记为“中偏倚风险”;若某一项目中有一个问题回答为“否”,则该项目记为“高偏倚风险”。适用性评价主要由笔者对比纳入研究的作者所提供的资料与本系统评价之间的相关性进行判断,将纳入研究的适用性判定为适用性高、适用性低及“适用性不详”。

1.4 资料提取 两位研究者依据 Review Manager 5 诊断性试验系统评价标准格式独立评估研究特征并萃取相关信息,包括:纳入文献基本信息、样本量、男女患者例数、研究类型、平均年龄、纳入患者特征、试验实施环境、影像诊断方法、金标准、试验结果。

1.5 资料分析 由于各研究间共同的效应指标较少,不能提取到进行 Meta 分析的数据,且存在一定的异质性,故采用定性描述。描述的对象为 PET/MRI 发现病灶的部位及数量、

PET/CT 发现病灶的部位及数量、SEN、SPE、 κ 值。

2 结果

2.1 文献检索结果 初步检索文献 1 294 篇,初筛后排除不符合纳入标准的文献 1 284 篇;获取全文后,再排除文献 4 篇,其中 3 篇文献未明确报告数据,1 篇文献只研究了 PET/MRI 在淋巴瘤诊断中的灵敏度和特异度;最终纳入文献 6 篇^[8-13]。文献筛选流程图,见图 1。

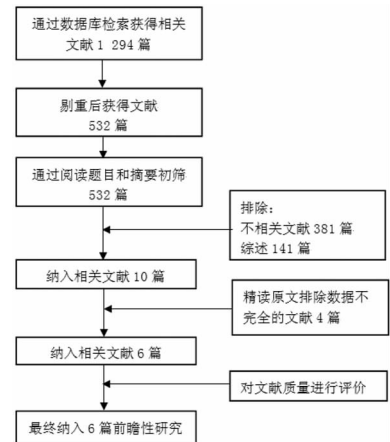


图 1 文献筛选流程图

2.2 纳入研究的特征 6 篇文献纳入的所有患者均患有淋巴瘤,共纳入患者 221 例,其中 213 例接受了 PET/MRI 和 PET/CT 两种检查。纳入研究的特征见表 2。

表 2 纳入研究的特征

纳入文献	国家	研究类型	n	性别(男/女, n/n)		年龄
Afaq 2017 ^[8]	英国	前瞻性	66	45/21	42.8(18.0~87.0)	
Ponisio 2016 ^[9]	英国	前瞻性	8	6/2	15.3(12.0~17.5)	
Giraud 2016 ^[10]	奥地利	前瞻性	—	—	—	
Atkinson 2016 ^[11]	美国	前瞻性	18	12/6	51.0±14.8	
Heacock 2015 ^[12]	美国	前瞻性	28	18/10	53.6	
Herrmann 2015 ^[13]	瑞士	前瞻性	61	—	—	

—:无数据

表 3 纳入研究的方法学质量

纳入文献	病例选择			PET/MRI 或 PET/CT(4)	金标准(病理)		测试步骤及时间间隔			偏倚风险	适用性
	(1)	(2)	(3)		(5)	(6)	(7)	(8)	(9)		
Afaq 2017 ^[8]	U	Y	Y	Y	Y	U	Y	Y	Y	B	H
Ponisio 2016 ^[9]	U	Y	Y	Y	Y	U	Y	Y	Y	B	H
Giraud 2016 ^[10]	U	Y	Y	Y	Y	U	Y	Y	Y	B	H

续表 3 纳入研究的方法学质量

纳入研究	病例选择			PET/MRI 或 PET/CT(4)	金标准(病理)		测试步骤及时间间隔			偏倚风险	适用性
	(1)	(2)	(3)		(5)	(6)	(7)	(8)	(9)		
Atkinson 2016 ^[11]	U	Y	Y	Y	Y	U	Y	Y	Y	B	H
Heacock 2015 ^[12]	U	Y	Y	Y	Y	U	Y	Y	Y	B	H
Herrmann 2015 ^[13]	U	Y	Y	Y	Y	U	Y	Y	Y	B	H

(1)~(9);QUADAS-2 评价内容;Y:是;N:否;U:不清楚;A:低偏倚风险;B:中偏倚风险;;C 高偏倚风险;H:适用性高

表 4 纳入研究的结果分布情况

纳入研究	PET/MRI	PET/CT	PET/MRI		PET/CT		κ (PET/MRI vs. PET/CT)
			SEN(%)	SPE(%)	SEN(%)	SPE(%)	
Afaq 2017 ^[8]	98 个结内,9 个结外	98 个结内,9 个结外	—	—	—	—	0.981
Ponizio 2016 ^[9]	7 个可疑恶性病灶	6 个可疑恶性病灶	—	—	—	—	—
Giraud 2016 ^[10]	74 个结内,33 个结外	77 个结内,28 个结外	85.7	100.0	82.1	100.0	—
Atkinson 2016 ^[11]	—	—	—	—	—	—	—
Heacock 2015 ^[12]	51 个结内	51 个结内	—	—	—	—	—
Herrmann 2015 ^[13]	170 个结内,18 个结外	170 个结内,18 个结外	—	—	—	—	—

—:无数据

2.3 纳入研究的方法学质量 6 篇文献偏倚风险情况不清,适用性均较好,其方法学质量见表 3。

2.4 综合结果 PET/MRI 与 PET/CT 均能够准确地发现淋巴瘤患者体内的病灶,发现的病灶部位及数量基本吻合。其中 Afaq 等^[8]研究发现二者发现病灶的一致性高($\kappa=0.981$)。Giraud 等^[10]认为 PET/MRI 发现病灶的 SEN 为 85.7%,SPE 为 100.0%;PET/CT 发现病灶的 SEN 为 82.1%,SPE 为 100.0%,较高的 SEN 和 SPE 提示,PET/MRI 能够准确地发现淋巴瘤患者体内的病灶。PET/MRI 和 PET/CT 在淋巴瘤诊断中具有较高的一致性,见表 4。

3 讨论

淋巴瘤是常见的血液系统恶性肿瘤,在 2012 年全球有 66 000 例霍奇金淋巴瘤和 386 000 例非霍奇金淋巴瘤的新诊断病例,淋巴瘤占全球所有癌症死亡病例的 2.3%。治疗的发展和诊断成像的进步可以延长患者的存活时间。近年来大量证据表明,PET/CT 对淋巴瘤的诊断和分期具有重要的意义,目前临床上将 PET/CT 作为淋巴瘤临床分期的首选方法^[14]。

PET/CT 可用于淋巴瘤治疗前期、中期及后期。治疗前应用 PET/CT 可以获得精确的病灶图像,用于准确分期以避免治疗过度或不足,降低治疗相关病死率。治疗中期 PET/CT 的检查通常在淋巴瘤治疗的 2~3 个周期后进行,用于危险度评估及调整治疗方案(给予补救治疗、大剂量化疗),可以改善患者预后;治疗后 PET/CT 用于评价肿瘤残留及疗效,并为决定是否进行高强度化疗及移植提供依据。因此,对不同病理类型淋巴瘤患者行系列性 PET/CT 扫描及详细分析,将有助于疾病的快速诊断及治疗策略的及时调整^[15]。

Giraud 等^[10]对 34 例淋巴瘤患者行 PET/CT、PET/磁共振(MR)检查,灵敏度分别为 82.1%、85.7%;精确度分别为 87.5%、90.0%;特异度均为 100.0%。PET/MR 和 PET/CT 的一致性百分比为 99.2%($\kappa=0.96$)。本研究通过纳入 6 篇相关文献,系统评价了 PET/MRI 和 PET/CT 在淋巴瘤诊断中的灵敏度和特异度的一致性。本研究共纳入患者 221 例,其中 213 例接受了 PET/MRI 和 PET/CT 两种检查。在研究的质量方面,所有研究偏倚风险情况不清,适用性较好。综合结果显示,PET/MRI 与 PET/CT 均能够准确地发现淋巴瘤患者体内的病灶,发现的病灶部位及数量基本吻合。较高的 SEN 和 SPE 提示,PET/MRI 能够准确地发现淋巴瘤患者体内的病

灶。PET/MRI 和 PET/CT 在淋巴瘤诊断中具有较高的一致性。但是由于能满足要求的文献数量较少,部分文献不是标准的诊断性试验,且各文献的结果表述不统一,大多文章不能获取到灵敏度、特异度等指标,因此只能定性描述,希望以后有更多大样本的规范的诊断性试验,以更好地对两种诊断技术进行系统比较。

本研究显示,PET/MRI 和 PET/CT 在淋巴瘤诊断中的特异度、灵敏度具有一致性。PET/MRI 还可以利用自身图像处理的优势,整合 MRI-DWI,获得更丰富的关于淋巴瘤诊断和分期的影像学资料。Littooi 等^[16]在 33 例(平均年龄 13.9 岁)患儿中成功进行了全身 MRI-DWI 检查,其结果由两名观察者进行双盲的独立评估,结果显示全身 MRI-DWI 的观察者间一致性好[所有结节部位($\kappa=0.79$),所有结节外部位($\kappa=0.69$)];全身 MRI-DWI 在结节分期及结外分期的灵敏度分别为 93%、98%,特异度分别 89%和 100%;去除 MRI 读片错误后,33 例患者中有 28 例基于全身 MRI-DWI 的疾病分期与参考标准一致。全身 MRI-DWI 对小儿淋巴瘤的分期,可能成为能替代 PET/CT 的一种无辐射的分期方法^[17]。

综上所述,虽然 PET/MRI 具有很高的诊断效能,但由于正处于起步阶段,能否整合 MRI-DWI 进行图像分析,还需进一步研究。此外,PET/MRI 还存在一系列问题需要解决,如:采购及维护费用昂贵;成像时间较长;PET 与 MRI 系统会互相影响,同机融合需要大规模的软硬件改进;PET/MRI 融合图像的解读将对核医学医师提出更高的要求^[18-19]。

参考文献

- [1] 陈伟华,冷吉艳. 18F-FDG PET-CT 显像对恶性淋巴瘤诊断和分期中的临床应用价值[J]. 中国实验诊断学,2010,14(5):682-684.
- [2] 王荣福. 核医学分子功能成像和靶向治疗在淋巴瘤中临床应用进展[J]. 肿瘤学杂志,2009,15(9):861-865.
- [3] 唐晓,金榕兵,周文,等. 滤泡性淋巴瘤治疗后复发并全身皮下浸润 1 例[J]. 重庆医学,2016,45(23):3311-3312.
- [4] 杨彩霞,唐山贵,刘刚. PET-MRI 双模态分子影像探针研究进展[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志,2016,14(8):134-136.
- [5] 赵倩,李娟,王荣福. PET/MRI 显像技术与其他分子影像技术的比较[J]. 中国医学装备,2013,10(1):4-8.

- [6] 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.
- [7] 李春洁, 孙海滨, 门乙, 等. 增强 CT 在诊断口腔癌下颌骨侵犯中的价值: 基于诊断性试验的系统评价[J]. *华西口腔医学杂志*, 2015, 33(1): 40-45.
- [8] Afaq A, Fraioli F, Sidhu H, et al. Comparison of PET/MRI with PET/CT in the evaluation of disease status in lymphoma[J]. *Clin Nucl Med*, 2017, 42(1): e1-7.
- [9] Ponisio MR, McConathy J, Laforest R, et al. Evaluation of diagnostic performance of whole-body simultaneous PET/MRI in pediatric lymphoma[J]. *Pediatr Radiol*, 2016, 46(9): 1258-1268.
- [10] Giraudo C, Raderer M, Karanikas G, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/magnetic resonance in lymphoma: comparison with 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography and with the addition of magnetic resonance diffusion-weighted imaging[J]. *Invest Radiol*, 2016, 51(3): 163-169.
- [11] Atkinson W, Catana C, Abramson JS, et al. Hybrid FDG-PET/MR compared to FDG-PET/CT in adult lymphoma patients[J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2016, 41(7): 1338-1348.
- [12] Heacock L, Weissbrot J, Raad R, et al. PET/MRI for the evaluation of patients with lymphoma: initial observations [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2015, 204(4): 842-848.
- [13] Herrmann K, Queiroz M, Huellner MW, et al. Diagnostic performance of FDG-PET/MRI and WB-DW-MRI in the evaluation of lymphoma: a prospective comparison to standard FDG-PET/CT[J]. *BMC Cancer*, 2015, 15: 1002.
- [14] Cheson BD. Staging and response assessment in lymphomas: the new Lugano classification[J]. *Chin Clin Oncol*, 2015, 4(1): 5.
- [15] 李菲, 朱海燕, 于力. 18F-FDG-PET/CT 对恶性淋巴瘤的诊断分期和疗效评价的意义[J]. *中国实验血液学杂志*, 2011, 19(2): 523-527.
- [16] Littooi AS, Kwee TC, Barber I, et al. Whole-body MRI for initial staging of paediatric lymphoma: prospective comparison to an FDG-PET/CT-based reference standard [J]. *Eur Radiol*, 2014, 24(5): 1153-1165.
- [17] 李莹. 全身 MRI 用于小儿淋巴瘤的最初分期: 与基于 FDG-PET/CT 参考标准的前瞻性比较[J]. *国际医学放射学杂志*, 2014, 37(4): 398.
- [18] Pichler BJ, Kolb A, Nägele T, et al. PET/MRI: paving the way for the next generation of clinical multimodality imaging applications[J]. *J Nucl Med*, 2010, 51(3): 333-336.
- [19] 张敏燕, 王殊轶, 严荣国, 等. 正电子发射计算机断层显像/核磁共振: 分子影像学技术新进展[J]. *中国组织工程研究*, 2013, 17(9): 1687-1694.

(收稿日期: 2017-02-06 修回日期: 2017-04-05)

(上接第 2667 页)

参考文献

- [1] 王瑞, 张玲. 比较剃毛备皮与不剃毛备皮对四肢骨折术后感染率的影响[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2008, 10(6): 133.
- [2] Razavi SM, Ibrahimpoor M, Kashani AS, et al. Abdominal surgical site infections: incidence and risk factors at an Iranian teaching hospital[J]. *BMC Surgery*, 2005, 5: 2.
- [3] 刘关键, 吴泰相, 康德英. Meta-分析中的统计学过程[J]. *中国临床康复*, 2003, 7(4): 538-539.
- [4] Johnston RA, Sidall RS. Is the usual method of preparing patients for delivery beneficial or necessary? [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1922, 4(6): 645-650.
- [5] Kantor HI, Rember R, Tabio P, et al. Value of shaving the pudendal-perineal area in delivery preparation[J]. *Obstet Gynecol*, 1965, 25(4): 509-512.
- [6] Kovavisarath E, Jirasettasiri P. Randomised controlled trial of perineal shaving versus hair cutting in parturients on admission in labor[J]. *J Med Assoc Thai*, 2005, 88(9): 1167-1171.
- [7] 陈淑梅, 王雅莉. 会阴备皮与否对会阴伤口愈合的影响[J]. *河南预防医学杂志*, 2008, 19(3): 232-233.
- [8] 江秀敏, 陈秀华, 何秀兰, 等. 分娩会阴备皮与否对外阴伤口愈合情况影响的探讨[J]. *福建医药杂志*, 2005, 27(6): 197-198.
- [9] 张宏玉, 韩月清, 王小环, 等. 产前备皮方式的临床对照研究[J]. *中国实用护理杂志*, 2008, 24(7): 1-2.
- [10] 周天津, 周雪晴, 万素馨, 等. Meta 分析方法及其在医疗卫生领域中的应用[J]. *重庆医学*, 2016, 45(7): 985-988.
- [11] 陈冬梅. 产科患者会阴部手术术前备皮的研究进展[J]. *当代护士*, 2015, 23(1): 6-8.
- [12] 李香凤. 骨科患者术前两种备皮方法临床应用效果的比较研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2011.
- [13] Alexander JW, Fischer JE, Boyajian M, et al. The influence of hair-removal methods on wound infections[J]. *Arch Surg*, 1983, 118(3): 347-352.
- [14] Caorong LA, Bangcola AA. The sources of knowledge on essential intrapartum and newborn care protocol (EINC) and its impact on the extent of its implementation in the hospitals in Iligan city[J]. *IJHSS*, 2016, 8(2): 1-14.
- [15] 潘继红, 邹文霞. 产妇会阴剃毛与否与会阴伤口愈合的关系[J]. *第一军医大学分校学报*, 2001, 24(2): 144-145.
- [16] 刘春华, 陈雪英. 69 例会阴侧切缝合术后的护理体会[J]. *河南外科学杂志*, 2002, 8(2): 94.
- [17] DeMaria AL, Flores M, Hirth JM, et al. Complications related to pubic hair removal[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2014, 210(6): 528. e1-528. e5.
- [18] Borenstein M, Higgins JP. Meta-analysis and subgroups [J]. *Prev Sci*, 2013, 14(2): 134-143.
- [19] Tonelli MR. The limits of evidence-based medicine[J]. *Respir Care*, 2001, 46(12): 1435-1440.

(收稿日期: 2017-02-03 修回日期: 2017-04-08)