

影像新技术评估前列腺癌转移的研究进展

费剑锋, 阳青松, 陆建平

【摘要】 前列腺癌是男性常见的恶性肿瘤,晚期前列腺癌易发生骨转移及淋巴结转移,检测评估前列腺癌转移病灶对治疗方式的选择、远期预后判断有重要意义。当前,传统影像学检查已经难以满足临床需求,很多新的影像检查手段已经逐渐应用于临床。本综述主要对当前临床常用的检查方法进行归纳总结,从机制、优缺点及检测效能等方面进行阐述,从而更好地指导临床治疗及评估患者预后。

【关键词】 前列腺肿瘤; 骨扫描; 磁共振成像; PET-CT

【中图分类号】 R445. 2; R737. 25 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2019)03-0342-04

DOI:10. 13609/j. cnki. 1000-0313. 2019. 03. 020

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



前列腺癌是常见的泌尿系恶性肿瘤,近年来发病率不断上升,2015 年美国统计前列腺癌位居男性恶性肿瘤第 1 位,死亡率位居第 2 位^[1]。因人口老龄化及生活方式西化等因素,我国前列腺癌的发病率逐年上升,近年的发病趋势已经超过欧美国家,国家肿瘤中心统计的上海市男性恶性肿瘤中,前列腺癌发病率位居第 4 位,死亡率第 6 位^[2]。

大多数的前列腺癌是一种缓慢生长的恶性肿瘤,随肿瘤逐步进展可突破包膜,侵犯精囊、膀胱及直肠等,同时也会出现淋巴结转移及血行转移,淋巴结的转移以盆腔局部转移常见;血行转移好发于骨骼系统,尤其是中轴骨,当然也会出现肝、肺、胸膜、肾上腺等部位的转移。早期检测评估转移灶对临床分期、治疗方案的选择及患者预后极为重要意义。

在精准医疗高速发展的今天,不仅要对其初诊的前列腺癌进行分期,还要对其治疗反应进行评价,传统影像学(常规 CT、骨扫描)虽然起了重要作用,但仍有诸多限制:通过测量淋巴结大小及形态来检测转移性淋巴结,诊断效能低下,特别是小淋巴结转移^[3],而 PET 及 MRI 展示了更加优越的前景^[4];骨扫描通过成骨反应所致的放射浓聚来检测骨转移,但退变、损伤及炎症均可发生骨反应导致假阳性,因此其特异性不高^[5]。本文回顾以往的文献资料,对各种影像检查方法评估前列腺癌淋巴结转移及骨转移,从机制、优缺点及检测效能等方面进行阐述,以明确最优组合,提高诊断效能,指导临床治疗及评估患者预后。

平面骨扫描及 SPECT/CT

骨扫描在过去几十年内一直是评估前列腺癌骨转移最常用的工具。目前应用的放射性药物主要是锝^{99m}-亚甲基磷酸盐(^{99m}Tc-MDP)。至今为止,对骨摄取^{99m}Tc-MDP 的原理尚未完全清楚,一般认为该物质被骨骼中的羟基磷灰石晶体化学吸附至其表面,局部的成骨活性、血流量及骨骼摄取的效率是^{99m}Tc-MDP 摄取的主要影响因素。几乎所有的前列腺癌骨转移病灶都会发生成骨反应性改变,因此可通过 MDP 摄取的浓聚点来检测前列腺癌骨转移病灶,但假阳性率较高,达 53%^[6]。

平面骨扫描无法描述病灶性质,也不能提供病灶的解剖信息。SPECT/CT 的出现,在一定程度上解决了结构重叠及解剖定位不佳的问题,同时提供功能信息及形态信息,减少了可疑诊断,明显提高了骨扫描的诊断效能,在一项对 54 例前列腺癌患者的研究中,平面骨扫描检测出 164 个放射浓聚病灶,而 SPECT/CT 诊断其中 152 个病灶为良性^[7]。Sharma 等^[8]对 99 位前列腺癌患者 108 个椎体病灶的研究,平面骨扫描对 49 个病灶可疑,而 SPECT/CT 仅对 1 个病灶可疑。在一项针对 SPECT 无法诊断的 53 例患者 84 个病灶的研究中,SPECT/CT 对单独 SPECT 无法明确诊断的肿瘤骨转移病灶的诊断符合率为 92.9%^[9]。

尽管 SPECT/CT 较平面骨扫描有很大优势,但骨扫描的本质不足仍无彻底改善。一是敏感性尚可,特异性不强,诸多病理性改变如创伤、退变、感染均可导致 MDP 摄取增高,产生假阳性结果,临床上对许多可疑阳性的患者仍需要额外检查。二是当病灶较小或者病灶尚未累及骨皮质时,成骨反应的强度不够,骨扫描无法检出。三是对治疗反应的评价能力有限,不能将治疗后病灶愈合过程中的成骨活动与病灶进展的成

作者单位: 200438 上海,第二军医大学附属长海医院影像医学科

作者简介: 费剑锋(1988—),男,湖南岳阳人,硕士研究生,主要从事前列腺癌的影像诊断工作。

通讯作者: 陆建平, E-mail: cjr. lujianping@vip. 163. com

骨性活动鉴别。

PET

总体上, PET 的特异性及敏感性都比较高, 但因空间分辨力相对较差, 对小于 1cm 的病灶检出效能较差。因此, 当今逐渐将 PET 与分辨率更高的 CT 或 MRI 结合, 既可以提供解剖学信息, 又可以提供功能性信息, 从而提高诊断效能。PET/MRI 由于设备受限等原因, 临床研究相对较少, 本文主要讨论 PET/CT。从理论上来说, PET 的示踪剂可以追踪到任何病理生理途径, 但实际上 PET 的许多示踪剂因生产、价格及政策等因素使用受限, 只有少数示踪剂用于检测前列腺癌转移病灶, 一般可分为骨特异性示踪剂及肿瘤细胞特异性示踪剂。临床上主要使用的示踪剂有 ^{18}F -FDG、 ^{18}F -NaF、 ^{11}C -胆碱、 ^{18}F -胆碱及前列腺特异性膜抗原(^{68}Ga -PSMA)。

1. ^{18}F -FDG

^{18}F -FDG 是应用最广泛的 PET 示踪剂, 尽管在许多肿瘤中应用良好, 但在前列腺癌的评估中明显受限。FDG 是一种葡萄糖类似物, 被己糖激酶磷酸化, 并作为 FDG-6-磷酸酶通过葡萄糖转运蛋白(GLUT)运载进入细胞中。通常, 由于 GLUT 转运蛋白表达的上调和己糖激酶活性的增加, 大多数肿瘤表现出葡萄糖代谢增加^[10]。而前列腺癌的主要特征是通过非葡萄糖途径代谢, 如脂肪代谢或者果糖代谢, 因此前列腺癌的葡萄糖代谢普遍较低^[11-12]。

由于前列腺癌的低葡萄糖代谢, 文献研究 ^{18}F -FDG PET/CT 无论是在前列腺癌初诊还是治疗后生化复发时淋巴结转移及骨转移检出率均较低。一项对 54 例前列腺癌患者研究中, 病理诊断 Gleason 评分均不低于 8 分, 术前均行 ^{18}F -FDG PET/CT 检查, 其中 41 例根治术及淋巴结清扫, 病理证实 11 例淋巴结阳性, 但 ^{18}F -FDG PET/CT 只发现 3 例, 检出率只有 27%^[13]。在检测骨转移灶时, ^{18}F -FDG PET/CT 劣势仍然明显, 在一项对 37 例前列腺癌患者的研究中, ^{18}F -NaF PET/CT 发现 9 例转移灶, 而 ^{18}F -FDG PET/CT 仅发现 1 例^[14]。但有研究表明, ^{18}F -FDG PET/CT 可用于激素抵抗性前列腺癌患者预后评估, 因为随着肿瘤进展, ^{18}F -FDG 摄取明显增加^[15]。

2. ^{18}F -NaF

^{18}F -NaF 是羟基磷灰石骨晶体中羟基类似物, 在 50 多年前, ^{18}F -NaF 就开始作为骨特异性示踪剂, 然而由于较高的放射性及较短的半衰期, 使用受到限制, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP 的出现更使 ^{18}F -NaF 几乎被完全替代。但在过去 10 年中, 随着 PET/CT 的应用增加, 而 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP 骨扫描的局限性越来越明显, ^{18}F -NaF 又

重新开始用于临床。 ^{18}F -NaF 作为一种骨特异性示踪剂, 其摄取机制与 MDP 类似, 都是通过化学吸附至骨基质, 其摄取量与局部血流量、骨重建以及成骨反应有关。 ^{18}F -NaF 与血浆蛋白结合较少, 能更快地被骨摄取, 与传统的 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP 相比, ^{18}F -NaF 的有效放射剂量较高, 但由于更小的给药剂量及更短的半衰期, 两者的实际辐射剂量几乎相近。 ^{18}F -NaF PET/CT 拥有更短的扫描时间以及更高的图像质量, 使得 ^{18}F -NaF 更加适用于前列腺癌骨转移的评估。Poulsen 等^[16]研究结果表明 ^{18}F -NaF PET/CT 的敏感度明显高于骨扫描(93% vs 51%), 甚至高于 ^{18}F -胆碱 PET/CT(93% vs 85%), 但与此相反的是, 其特异度明显低于 ^{18}F -胆碱 PET/CT(54% vs 91%)。其假阳性结果大多为退变、炎症等良性病变, 有研究表明采用标准摄取值(SUV)可以在一定程度上区分恶性病变和良性病变^[17], 但这仍然需要更多的研究数据来支持。目前因 ^{18}F -NaF PET/CT 成本较高、特异性有限及实用性不强, 尚无法取代 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP 骨扫描在检测前列腺癌骨转移中的地位, 而且由于 ^{18}F -NaF 为骨特异性示踪剂, 无法检测淋巴结及其他脏器等转移, 因此并不推荐 ^{18}F -NaF PET/CT 成为常用的检查。

3. ^{11}C -胆碱及 ^{18}F -胆碱

胆碱是细胞膜的基础组成成分, 肿瘤细胞较正常细胞增殖更快, 导致胆碱摄取增加。常用的示踪剂为 ^{11}C -胆碱与 ^{18}F -胆碱。 ^{18}F -胆碱主要经泌尿系排泄, 输尿管及膀胱的生理性活动可以导致浓聚灶, 影响对前列腺局部及盆腔、腹膜后淋巴结的观察。因此相比而言, ^{11}C -胆碱更加适用于前列腺癌评估, 但 ^{11}C 的半衰期很短(约 20min), 因此 ^{11}C -胆碱的应用受到了一定限制, 虽然两者有所不同, 但总体的诊断效能相仿^[18]。目前大多学者都认为胆碱 PET/CT 的诊断效能要超过传统的影像学检查(CT 及骨扫描), 但相对拥有 DWI 序列的 MRI, 其并没有明显的优势。在一项对 48 例中至高风险前列腺癌患者研究中, 分别行腹部-盆腔 CT、骨扫描、 ^{18}F -胆碱 PET/CT 检查, ^{18}F -胆碱 PET/CT 与 CT 的敏感度、特异度分别为 69.2% vs 46.2%、92.3% vs 92.3%, ^{18}F -胆碱 PET/CT 与骨扫描的敏感度、特异度对比分别为 100% vs 90%、86.4% vs 77.2%, 此外, ^{18}F -胆碱 PET/CT 还改变了 33% 患者的临床分期^[19]。尽管 ^{18}F -胆碱 PET/CT 展示了相对传统影像学检查的优越性, 但在检测淋巴结转移上, ^{18}F -胆碱 PET/CT 敏感度欠佳, 可能与 PET/CT 对较小淋巴结的分辨力不高、淋巴结对示踪剂的摄取较少而导致较小的淋巴结转移难以发现有关。一项 Meta 分析表明, ^{18}F -胆碱 PET/CT 检测淋巴结的敏感度与特异度分别为 62% (95% CI: 51% ~

66%)、92%(95%CI:89%~94%),因此指南并不推荐胆碱 PET/CT 为前列腺癌患者淋巴结分期的常规检查^[20]。

4. ⁶⁸Ga-PSMA

前列腺膜抗原(PSMA)是细胞膜上的一种跨膜糖蛋白。虽然在神经组织、唾液腺、神经内分泌组织、小肠和肾脏的一些组织中也有表达,但前列腺的表达水平至少在其他组织 12 倍以上,具有高度特异性。当前列腺细胞癌变时,其表达水平是正常前列腺细胞的 100~1000 倍,而且随着 Gleason 评分及临床分期的增加,其表达水平会更高。目前 PSMA 应用最广泛的示踪剂为⁶⁸Ga-PSMA。新一代⁶⁸Ga-PSMA 具有强结合亲和力、快速的血液清除和低背景活性优势,可获取高肿瘤-背景对比率的优质图像,诊断前列腺癌的特异度可达 94.5%^[21]。

⁶⁸Ga-PSMA 作为新型的 PET/CT 示踪剂,在有限的研究中展现出了非常高的检测效能。Pfister 等^[22]研究表明,在检测前列腺癌淋巴结转移方面,⁶⁸Ga-PSMA PET/CT 对比¹⁸F-胆碱 PET/CT 的敏感度分别为 86.9%、71.2%,特异度大致相仿,符合率分别为 91.9%、82.5%。检测骨转移方面,在一项⁶⁸Ga-PSMA PET/CT 与骨扫描的比较研究中,前者的敏感度及特异度分别为 98.7%~100%、88.2%~100%;后者的敏感度和特异度分别为 86.7%~89.3%、60.8%~96.1%,明显优于传统的影像学检查^[23]。

⁶⁸Ga-PSMA PET/CT 明显突出的优势是在低 PSA 水平检测前列腺癌转移灶。一项 248 位前列腺癌根治后生化复发研究表明^[24],PSMA-PET/CT 的总体检测率为 89.5%,在 PSA 大于 2ng/mL、1~2ng/mL、0.5~1ng/mL 及 0.2~0.5ng/mL 四个水平中的检出率分别为 96.8%、93.0%、72.7% 以及 57.9%,尽管随着 PSA 水平降低检出率有所下降,但在 0.2~0.5ng/mL 水平仍然超过 50%。基于这种独特的优势,EAU 最近更新了应用指南,推荐对较低 PSA 水平并疑有生化复发者中应用⁶⁸Ga-PSMA PET/CT^[25]。

全身磁共振成像(WB-MRI)

近年来,MRI 已被广泛应用于前列腺癌的检出、分期、随访以及对治疗反应的评估,获得了国际上多个协会的一致认可。全身磁共振成像特别是包含有全身扩散加权成像(WB-DWI)的序列的成像方法,既能提供病灶形态信息,又能提供功能信息,同时避免辐射伤害,逐步展现出优于其他影像方法的趋势。为了使 WB-MRI 的应用更加规范有效,2016 年欧洲泌尿协会对 WB-MRI 在前列腺癌的应用提出了明确的规

范^[26]。

DWI 是活体内无创检测水分子运动的成像方法,与正常组织细胞相比,前列腺癌细胞密度大、细胞大小不一、排列杂乱,这些病理基础导致水分子在癌组织中扩散受限,并因此能区分癌组织与正常组织。DWI 的应用使得 WB-MRI 更具优势,在前列腺癌的分期中作用明显。WB-MRI 不仅可以检测骨转移病灶,还可以检测骨外病灶,如淋巴结、肝、肺、脑等;此外,WB-MRI 还能直接观察到病灶的侵犯程度以及治疗反应。

WB-MRI 突出的优势是对于骨转移灶的直接评估,MRI 可以设置一系列的序列,可以通过不同方面检测骨髓转移,比如检测水和脂肪的改变、肿瘤细胞的存在、血管增生等。

已有文献关于 WB-MRI 检测骨转移灶诊断效能的研究,Padhani 等总结的 meta 分析,对高风险前列腺癌患者进行不同影像学检查,胆碱 PET/CT、WB-MRI 以及骨扫描的敏感度分别为 91%(95%CI,83%~96%),97%(95%CI,91%~99%)和 79%(95%CI,73%~83%),特异度分别为 99%(95%CI,93%~100%),95%(95%CI,90%~97%)和 82%(95%CI,78%~85%),结果表明 WB-MRI 以及胆碱-PET/CT 明显优于骨扫描,WB-MRI 的敏感度稍高,胆碱-PET/CT 的特异度稍高^[27]。

在检测前列腺癌淋巴结转移方面,孙元元等^[28]在收纳 11 篇文献 meta 分析结果,胆碱 PET/CT 组诊断前列腺癌淋巴结转移的敏感度、特异度(95%CI)分别为 64%(57%~71%)、93%(90%~96%),WB-DWI 分别为 59%(47%~70%)、82%(70%~91%)。可见,胆碱 PET/CT 与 WB-DWI 敏感性相当,特异性更高,诊断效能更好。然而,在检测原发性和继发性耐药和反应异质性方面,WB-MRI 对治疗反应的能更准确的评估,优于骨扫描及 PET/CT。此外 MRI 没有辐射损伤的优势,使得 WB-MRI 在前列腺癌的分期及随访中,具有更大的潜力。从已有文献报道来看,包含 WB-DWI 的研究病例样本量不够大,DWI 扫描序列的参数不一、设备状态参差不齐,因此其结果难免有偏倚,需要有更大样本的单中心或多中心研究验证其骨转移和淋巴结转移的诊断效能。

总之,WB-MRI 和 PET/CT 在检测前列腺癌转移方面,较传统影像方法的优越性已经非常明显,尽管当前的各种指南均没有明确提出两者可以完全取代传统影像工具,但随更多的研究及数据的积累,可以期待 WB-MRI 与 PET/CT 在前列腺癌分期中发挥更大的作用。WB-MRI 与 PET/CT 相比,虽然检测效能稍有不足,但其应用更加易行,性价比更高,无辐射损伤,适宜于长期随访,对转移灶的治疗反应的评估更加准确,

使 WB-MRI 对前列腺癌的分期和治疗指导具有更好应用前景。

参考文献:

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(1): 5-29.
- [2] Song B, Ding C, Chen W, et al. Incidence and mortality of cervical cancer in China, 2013[J]. Chin J Cancer Res, 2017, 29(6): 471-476.
- [3] Hövels AM, Heesakkers RA, Adang EM, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis[J]. Clin Radiol, 2008, 63(4): 387-395.
- [4] 李优伟, 陈正光. 淋巴结转移的影像学诊断[J]. 放射学实践, 2011, 26(6): 668-671.
- [5] 连鹏鹤, 李汉忠. 前列腺癌骨转移的临床诊断研究进展[J]. 中华泌尿外科杂志, 2013, 34(10): 793-796.
- [6] Márquez-López J, Gómez-Gómez E, Anaya-Henares F, et al. When should we perform a bone scintigraphy in patients with new diagnosis of asymptomatic prostate cancer in order to detect bone metastasis[J]. Arch Esp Urol, 2015, 68(2): 135-141.
- [7] Rager O, Nkoulou R, Exquis N, et al. Whole-Body SPECT/CT versus planar bone scan with targeted SPECT/CT for metastatic workup[J]. Biomed Res Int, 2017, 2017: 1-8.
- [8] Sharma P, Dhull VS, Reddy RM, et al. Hybrid SPECT-CT for characterizing isolated vertebral lesions observed by bone scintigraphy: comparison with planar scintigraphy, SPECT, and CT[J]. Diagn Interv Radiol, 2013, 19(1): 33-40.
- [9] 王恩成, 徐莲, 孙晓光, 等. SPECT/CT 同机融合显像对肿瘤患者骨转移灶的诊断价值[J]. 放射学实践, 2011, 26(12): 1323-1325.
- [10] Høilund-Carlsen PF, Poulsen MH, Petersen H, et al. FDG in urologic malignancies[J]. PET Clin, 2014, 9(4): 457-468.
- [11] Reinicke K, Sotomayor P, Cisterna P, et al. Cellular distribution of Glut-1 and Glut-5 in benign and malignant human prostate tissue[J]. J Cell Biochem, 2012, 113(2): 553-562.
- [12] Liu Y, Zuckier LS, Ghesani NV. Dominant uptake of fatty acid over glucose by prostate cells; a potential new diagnostic and therapeutic approach[J]. Anticancer Res, 2010, 30(2): 369-374.
- [13] Beaugard JM, Blouin AC, Fradet V, et al. FDG-PET/CT for pre-operative staging and prognostic stratification of patients with high-grade prostate cancer at biopsy[J]. Cancer Imaging, 2015, 15: 2.
- [14] Jadvar H, Desai B, Ji L, et al. Prospective evaluation of ^{18}F -NaF and ^{18}F -FDG PET/CT in detection of occult metastatic disease in biochemical recurrence of prostate cancer[J]. Clin Nucl Med, 2012, 37(7): 637-643.
- [15] Jadvar H. Is there use for FDG-PET in prostate cancer[J]. Semin Nucl Med, 2016, 46(6): 502-506.
- [16] Poulsen MH, Petersen H, Høilundcarlsen PF, et al. Spine metastases in prostate cancer: comparison of technetium-99m-MDP whole-body bone scintigraphy, ^{18}F choline positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT) and ^{18}F NaF PET/CT[J]. BJU Int, 2015, 114(6): 818-823.
- [17] Muzahir S, Jeraj R, Liu G, et al. Differentiation of metastatic vs degenerative joint disease using semi-quantitative analysis with ^{18}F -NaF PET/CT in castrate resistant prostate cancer patients[J]. Am J Nucl Med Mol Imaging, 2015, 5(2): 162-168.
- [18] von EFE, Kairemo K. Meta-analysis of ^{11}C -choline and ^{18}F -choline PET/CT for management of patients with prostate cancer[J]. Nucl Med Commun, 2014, 35(3): 221-230.
- [19] Beaugard JM, Williams SG, Degrad TR, et al. Pilot comparison of F-fluorocholine and F-fluorodeoxyglucose PET/CT with conventional imaging in prostate cancer[J]. J Med Imaging Radiat Oncol, 2010, 54(4): 325-332.
- [20] Evidence-based indications for the use of PET-CT in the United Kingdom 2016[J]. Clin Radiol, 2016, 71(7): e171-e188.
- [21] Siva S, Callahan J, Pryor D, et al. Utility of ^{68}Ga prostate specific membrane antigen-positron emission tomography in diagnosis and response assessment of recurrent renal cell carcinoma[J]. J Med Imaging Radiat Oncol, 2017, 61(3): 372-378.
- [22] Pfister D, Porres D, Heidenreich A, et al. Detection of recurrent prostate cancer lesions before salvage lymphadenectomy is more accurate with ^{68}Ga -PSMA-HBED-CC than with ^{18}F -Fluoroethylcholine PET/CT[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2016, 43(8): 1410-1417.
- [23] Janssen JC, Meißner S, Woythal N, et al. Comparison of hybrid ^{68}Ga -PSMA-PET/CT and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DPD-SPECT/CT for the detection of bone metastases in prostate cancer patients; Additional value of morphologic information from low dose CT[J]. Eur Radiol, 2018, 28(2): 610-619.
- [24] Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, et al. Evaluation of hybrid ^{68}Ga -PSMA ligand PET/CT in 248 patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy[J]. J Nucl Med, 2015, 56(5): 668-674.
- [25] Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part 1: Screening, diagnosis, and local treatment with curative intent[J]. Eur Urol, 2017, 71(4): 618-629.
- [26] Padhani AR, Lecouvet FE, Tunariu N, et al. Metastasis reporting and data system for prostate cancer: practical guidelines for acquisition, interpretation, and reporting of whole-body magnetic resonance imaging-based evaluations of multiorgan involvement in advanced prostate cancer[J]. Eur Urol, 2017, 71(1): 81-92.
- [27] Padhani AR, Lecouvet FE, Tunariu N, et al. Rationale for modernising imaging in advanced prostate cancer[J]. Eur Urol Focus, 2017, 3(2-3): 223-239.
- [28] 孙元元, 郭志, 杨雪玲, 等. 正电子发射计算机断层成像-CT 与 MR 扩散加权成像对前列腺癌淋巴结分期准确性比较的 Meta 分析[J]. 中华放射学杂志, 2015, 49(4): 301-305.

(收稿日期: 2018-09-25 修回日期: 2018-12-12)