

循证医学

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.000775

基于循证医学方法评价妊娠肝内胆汁淤积症生物标志物的诊断价值

蒲洋洋, 彭斌, 杜成凤, 胡敏, 邓丹

(重庆医科大学公共卫生与管理学院卫生统计与信息管理教研室, 重庆 400016)

【摘要】目的:基于 Meta 分析结果,运用综合受试者工作特征曲线技术(summary receiver operating characteristic, SROC)5 种技术方法评价妊娠肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)中总胆汁酸(total bile acid, TBA)的诊断价值。**方法:**检索中文数据库:中国生物医学文献数据库(CBM)、万方、CNKI;英文数据库:PubMed, HighWire, Ovid, the Cochrane Library, Google scholar research。文献搜索的截止日期为 2015 年 5 月。对所纳入的文献进行质量评价和数据提取后,利用 Meta 分析所收集的 TBA 的灵敏度、特异度等数据信息,运用双变量随机效应模型的 SROC 5 种方法: η on ξ 、 ξ on η 、D on S、R&G(Rutter and Gatsonis)、主轴法,应用 SAS 的 MIXED 和 NLMIXED 过程步得到参数,建立 5 种模型,评价 TBA 对 ICP 的诊断价值。**结果:**通过 Meta 分析检索步骤,最终纳入 6 篇文献,根据 5 种方法计算出诊断评价结果曲线下面积(area under curve, AUC)值显示: η on ξ :0.711, ξ on η :0.448; D on S:0.730; R&G:0.801; 主轴法:0.703, 提示 TBA 的诊断准确性较高,而 5 种技术方法的 AUC 和 SROC 图形结果显示:R&G 评价 TBA 准确性的效果较其他方法更好。**结论:**TBA 诊断 ICP 的准确性较好,但 R&G 的效果评价需进一步验证。

【关键词】妊娠肝内胆汁淤积症;总胆汁酸;综合受试者工作特征曲线;Meta 分析

【中图分类号】R714.25

【文献标志码】A

【收稿日期】2015-05-14

Evaluation on the accuracy of the biomarkers of intrahepatic cholestasis of pregnancy based on evidence-based medicine

Pu Yangyang, Peng Bin, Du Chengfeng, Hu Min, Deng Dan

(Teaching and Research Section of Health Statistics and Information Management, School of Public Health and Management, Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To use 5 methods of summary receiver operating characteristic (SROC) to evaluate the diagnostic value of the total bile acid (TBA) in intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) based on the Meta-analysis. **Methods:** Articles were identified from searches of PubMed, HighWire, Ovid, the Cochrane Library, Google scholar research, the Chinese National Knowledge Infrastructure, WanFang Dissertation Database and Chinese Biological Medical. The retrieval time was conducted at May 2015. Bivariate random effect models: η on ξ , ξ on η , D on S, R&G (Rutter's and Gatsonis), major axis, were used based on the information of sensitivity, specificity, etc. SAS MIXED and NLMIXED procedure was applied to build 5 kinds of model to evaluate the diagnostic value of total bile acid of intrahepatic cholestasis of pregnancy. **Results:** The results area under curve (AUC) of diagnostic evaluation showed that η on ξ : 0.711, ξ on η : 0.448, D on S: 0.730, Rutter and Gatsonis (R&G): 0.801, major axis: 0.703, which indicated the diagnostic accuracy of TBA was moderate, and 5 technical methods results of AUC and SROC curve showed that the effect of R&G was superior to other methods in evaluating the accuracy of TBA than. **Conclusion:** TBA is accurate when diagnosing intrahepatic cholestasis of pregnancy, but the efficacy of R&G needs further consideration.

【Key words】intrahepatic cholestasis of pregnancy; total bile acid; summary receiver operating characteristic; Meta-analysis

作者简介:蒲洋洋, Email: py5990@163.com,

研究方向:人群健康与统计决策。

通信作者:邓丹, Email: ddlinger@126.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81373103);重庆市自然科学基金资助项目(编号:cstc2013jcyjA0068)。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20150929.1940.006.html>
(2015-09-29)

妊娠肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)是一种严重的妊娠并发症,以妊娠中、晚期母体出现不同程度的皮肤瘙痒、黄疸和血清胆汁酸升高为特点的妊娠期特发性疾病,随着分娩结束,患者临床特征体征及血清生化指标迅速恢复正常。该病的主要危害并不在于孕产妇,而是对胎儿产生的影响,可导致早产、胎儿窘迫及围生儿的缺氧和死亡等^[1-4],因此高危妊娠的早期筛查和及时诊断在临床治疗发挥至关重要的作用。目前,国内外 ICP 的血清学诊断指标多达 15 种^[5],尽管如此研究者们未找到更具说服力的最优生化指标,因此寻找最优标志物或者确定某一指标价值将成为妇产科领域研究的热点之一。当前研究表明,在这 15 种指标中,总胆汁酸(total bile acid, TBA)可能更有助于 ICP 的诊断和鉴别,也有研究认为, TBA 对于诊断 ICP 并非最佳^[6-8],针对以上分歧,验证 TBA 的性能,巩固 TBA 的诊断地位,以期国内乃至国外医生提供一个诊断依据,避免医学资源的浪费。

从临床角度讲,运用循证医学方法,系统回顾和合并诊断试验信息对于其诊断价值的总体评价是必要的,而适当的诊断准确性的评估有助于正确使用和解释测试结果^[9]。本研究拟通过 Meta 分析检索步骤收集 TBA 指标信息,扩大样本量,有效解决样本量小的缺陷,运用基于双变量随机效应模型的综合受试者工作特征曲线技术(summary receiver operating characteristic, SROC)的 5 种技术,其为双变量随机效应 SROC 针对不同数据类型,本身存在的线性模型,即 η on ξ , ξ on η , D on S, R&G、主轴法,其考虑合并研究间的异质性,正确、合理分析诊断指标准确性^[10]。以期实现评价 TBA 的诊断价值和运用 SROC 的不同方法与普遍运用的传统 SROC 方法的比较,达到正确评估其准确性的目的。

1 材料与方法

1.1 Meta 分析资料的收集

1.1.1 检索策略 研究者根据 PICOS 标准制定检索策略,通过检索以下电子数据库:PubMed, HighWire, Ovid, the Cochrane Library, 中国生物医学文献数据库(CBM)、万方和 CNKI, 运用 Google scholar research 检索。通过检索 intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP), obstetric cholestasis (OC), total bile acid/ total serum bile acid (TBA/TSBA/SBA) 中英文对应检索词,然后通过纳入标准初筛后再全文查找 TBA 关于 sensitiv-

ity、specificity, positive likelihood ratio/ positive predictive value (PLR/PPV)、negative likelihood ratio/ negative predictive value (NLR/NPV) 的指标,所有文献搜索的截止日期为 2015 年 5 月,检索语言为中英文。

1.1.2 纳入标准与排除标准 纳入标准:①纳入研究为诊断性实验,能直接或间接提供诊断指标数据;②研究对象来源于临床诊断为 ICP 的女性及未患有 ICP 的正常妊娠女性,不限年龄;③诊断方法:以 TBA 检测为待测试验, ICP 的瘙痒和黄疸发生,产后迅速消失为金标准;④纳入研究需要包括关于 TBA 的以下测量指标:能从原文献中计算或提取真阳性数、真阴性数、假阳性数、假阴性数以及灵敏度(sensitivity)、特异度(specificity)、阳性似然比(PLR/PPV)、阴性似然比(NLR/NPV)、诊断优势比(DOR)。

排除标准:①排除文献中包含其他并发症的患者;②排除重复发表文献(同一作者、同一地点研究对象)、动物实验、基因研究、综述以及数据不完整或没有获取全文的文献。

1.1.3 文献信息提取及质量评价 由 2 名研究员独立对纳入信息进行提取:文献作者、出版时间、患者群体的国籍、研究人群年龄、各个研究的样本量、TBA 截断值。同时通过纳入文献信息提取文献中有关诊断指标的信息:真阳性值、假阳性值、真阴性值及假阴性值。运用 STARD 诊断报告标准指南^[21](该指南旨在改善诊断性研究报告质量,其最高分 25 分, ≥ 13 分为高质量)和 QUADAS-2^[20]质量评价标准对纳入的诊断研究进行评价, QUADAS-2 从 4 个方面来评价,即病例选择、待评价试验、金标准和病例流程和进展情况。质量评价均由 2 名研究者独立分析每篇文献,意见不一致交于团队讨论定夺。

1.2 统计分析

1.2.1 模型介绍 SROC 是诊断试验的 Meta 分析方法,于 1993 年经 Moses, Shapiro 和 Littenberg 提出,其原理是参与 Meta 分析的各个研究的真阳性率(true positive rate, TPR, 又称灵敏度)或假阳性率(false positive rate, FPR, 1-特异度)通常不呈正态分布,为了满足正态分布条件,采用 logit 变化,由此得出的灵敏度或特异度变换值围绕一个存在一定变异度的均值呈正态分布的线性关系。构建线性回归方程,再经转换后得到平滑的 SROC 曲线^[11]。

本研究在分析各研究合并后存在的异质性情况下,以收集到的 TBA 真阳性数、假阳性数、真阴性数、假阴性数为基础,建立双变量随机效应的 SROC 5 种技术方法的线性回归方程:① η on ξ : $\eta = \bar{\eta} + \frac{\sigma_{\xi\eta}}{\sigma_{\xi}^2} (\xi - \bar{\xi})$; ② ξ on η : $\xi = \bar{\xi} + \frac{\sigma_{\xi\eta}}{\sigma_{\eta}^2} (\eta - \bar{\eta})$; ③ D on S: $\eta = \bar{\eta} + \frac{(\sigma_{\eta}^2 + \sigma_{\xi\eta})}{\sigma_{\xi}^2 + \sigma_{\eta}^2} (\xi - \bar{\xi})$; ④ R&G: $\eta = \bar{\eta} + \frac{\sigma_{\eta}}{\sigma_{\xi}} (\xi - \bar{\xi})$; ⑤ 主轴法: $\eta = \bar{\eta} + \frac{\sigma_{\eta}^2 - \sigma_{\xi}^2 + \sqrt{(\sigma_{\eta}^2 - \sigma_{\xi}^2)^2 - 4\sigma_{\xi\eta}^2}}{2\sigma_{\xi}\eta} (\xi - \bar{\xi})$ 。式中 η 为 logit(TPR), ξ 为 logit(FPR), $\bar{\eta}$ 与 $\bar{\xi}$ 分别为 η 的均数估计和 ξ 的均数估计值, σ_{η}^2 和 σ_{ξ}^2 分别为 η 和 ξ 的方差, $\sigma_{\xi\eta}$ 则为 η 和

表 1 纳入文献基本信息情况
Tab.1 Basic information of included studies

作者/出版时间	国家	妊娠期	年龄 (岁)	样本量 (n)	正常 (n)	ICP (n)	TBA(μmol/L) cutoff	Se	Sp	TP	FP	FN	TN	分数
Lee 2006 ^[13]	美国	晚期	29.5 ± 6.4	340	321	19	20.0	0.947	0.900	18	32	1	289	13
Manuela 2012 ^[14]	阿尔及利亚	晚期	21~39	70	38	32	11.0	0.810	0.610	26	15	6	23	14
蒋映雪 2012 ^[15]	中国	中晚期	18~45	700	350	350	11.1	0.706	0.880	247	42	103	308	10
陈慧 2013 ^[16]	中国	晚期	-	88	40	48	40.15	0.773	0.527	37	27	3	21	12
孙迎军 2011 ^[17]	中国	中晚期	21~34	105	50	55	20.0	0.875	0.912	48	9	2	46	9
陈建波 2013 ^[18]	中国	晚期	21~39	96	35	61	33.6	0.900	0.925	33.6	55	3	6	13

注:Se:灵敏度;Sp:特异度;TP:真阳性数;FP:假阳性数;FN:假阳性数;TN:真阳性数

ξ的协方差。运用 SAS 的 proc mixed 和 nlmixed 过程计算各线性方程参数 η、ξ、σ²_η、σ²_ξ 以及 σ_{ηξ}, 通过以上参数得出的回归系数(记为 β)、截距(记为 α)各线性方程的构建。

1.2.2 诊断准确性评价 曲线下面积(area under curve, AUC)与 SROC 曲线作为评价诊断试验合并数据的准确性的指标, 其中 AUC 为更直观的诊断性能评价指标, 相当于能正确识别诊断或筛查试验的病例与非病例的概率^[12]。

采用 $TPR = \frac{\exp(\frac{\alpha}{1-\beta})(\frac{FPR}{1-FPR})^{(1+\beta)/(1-\beta)}}{1+\exp(\frac{\alpha}{1-\beta})(\frac{FPR}{1-FPR})^{(1+\beta)/(1-\beta)}}$, 在每个模型得

出的 α、β 的基础上, 设定 FPR 值, 根据上述公式, 计算出相应的 TPR, 以灵敏度(0, 1)为设定区间, 0.002 为间隔, 模拟出 500 对灵敏度和特异度, 从而画出 5 条 SROC 曲线, 最后根据 AUC 的结果通过计算得到曲线下面积, 进行 5 种技术模

型评价: $AUC = \int_0^1 \frac{\exp(\frac{\alpha}{1-\beta})(\frac{x}{1-x})^{(1+\beta)/(1-\beta)}}{1+\exp(\frac{\alpha}{1-\beta})(\frac{x}{1-x})^{(1+\beta)/(1-\beta)}} dx$ 。SROC 曲线

的左上角曲线以下的面积越大诊断准确性越高。而对每一种诊断方法而言, 回归系数|β|>1, 当 β=0 时, AUC 面积最大, 当 β=1 时, AUC 面积最小。AUC 的取值范围 0 ≤ AUC ≤ 1, AUC 越接近于 1, 表明诊断准确性越高。

2 结果

2.1 文献纳入情况

将检索到的文献查重后, 共检索到 281 篇文献。通过纳入及排除标准, 初筛后排除其中的 164 篇文献, 余下 117 篇文献, 再经全文筛选后排除 106 篇文献, 纳入 11 篇文献。2 篇文献因未报道正常组和患病组的人数, 无法计算出 TN、TP、FP、FN 而排除, 1 篇仅有 TBA 的 AUC, 无法计算灵敏度和特异度, 以及相应的 TN、TP、FP、FN 而排除。1 篇文献为报告类。最终符合纳入标准的共 6 篇文献, 总共涉及 1 399 名对象(其中正常人 834 例, 患 ICP565 例)。中英文文献分别占 2、4 篇, 其中 1 篇来自美国, 1 篇来自阿尔及利亚, 4 篇来自中国。6 篇文献选取的 ICP 患者年龄均集中在 18~45 岁之间, 对于各

篇文献选取的孕产妇, 有 4 篇文献选取晚期孕产妇, 2 篇选取中、晚期孕妇。见表 1。

2.2 质量评价结果

根据 STARD 指南, 结合标题、序言、方法、结果及讨论等方面内容对各研究进行质量评分(表 1)。符合标准者得 1 分, 不能确定者得 0 分, 不符合标准者得 -1 分, 由表 1 结果可知有 2 篇得分高于 13 分, 报道质量较高。此外, 也用 QUADAS-2 进行质量评价, 纳入的文献其金标准均为提及瘙痒和黄疸发生, 产后迅速消失。对于退出病例的解释评价为“不清楚”的文献占 100%。提示原始文献的报道及质量较好。

2.3 5 种技术方法的建立

SAS 分析结果见表 2、表 3。根据其参数结果, 建立 5 条线性回归方程: ①η on ξ: η=1.357-0.177ξ; ②ξ on η: η=-0.104+1.282ξ; ③D on S: η=1.672+0.061ξ; ④R&G: η=2.222+0.477ξ; ⑤主轴法: η=1.303-0.208ξ。AUC 结果显示: TBA 的准确性较高。图 1 SROC 图形绘制结果和 5 种技术方法的 AUC 显示, R&G 的 AUC 值最高, 提示总胆汁酸的诊断价值较高。由于 ξ on η 的 AUC 小于 0.5, 故该方法在评价 TBA 诊断价值上没有意义, 在图 1 中不显示。

表 2 线性回归参数估计结果

Tab.2 Estimation results of parameter in regression lines

参数	估计值	SE
mean logit(TPR)($\bar{\eta}$)	1.592	0.279
mean logit(FPR)($\bar{\xi}$)	-1.322	0.462
Var(logit(TPR))(σ ² _η)	0.263	0.232
Var(logit(FPR))(σ ² _ξ)	1.157	0.743
Cov(logit(TPR), logit(FPR))(σ _{ηξ})	-0.205	0.309

表 3 各线性回归截距与斜率的结果

Tab.3 Results of the intercept and slope in regression linears

SROC 类型	α(SE)	β(SE)	AUC
η on ξ	1.357(0.401)	-0.177 (0.243)	0.711
D on S	1.672(0.508)	0.061(0.281)	0.730
R&G	2.222 (0.562)	0.477 (0.249)	0.801
主轴法	1.303(0.458)	-0.218 (0.308)	0.703

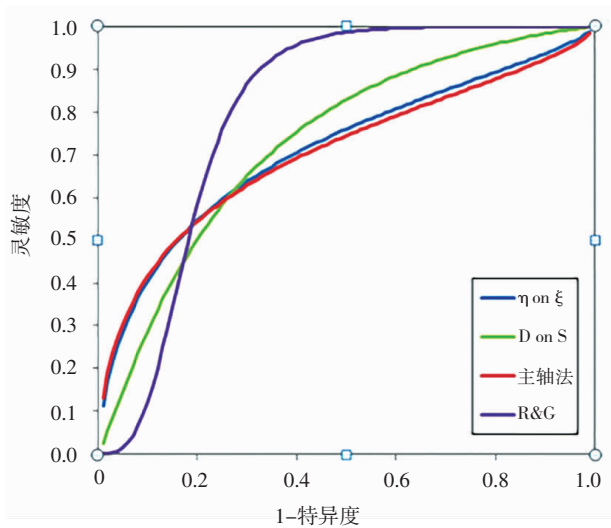


图1 η on ξ 、D on S、R&G、主轴法 4 种方法的 SROC 曲线

Fig.1 Four SROC curves of η on ξ , D on S, R&G, major axis

3 讨论

SROC方法是一种在诊断试验中的 Meta 分析方法,其将各研究的灵敏度和特异度转换成单一的诊断准确度指标,即诊断试验的优势比(DOR)^[19]。它是基于固定效应模型的框架来评价诊断试验的,由于诊断界点选取的不同等原因,研究间异质性较大,诊断试验结果通常存在各式各样的变异,因此不宜用常规的固定效应模型,而应采用随机效应模型进行分析^[20]。本研究应用由 SROC 随机效应模型衍生的基于不同的数据类型技术方法,避免了固定效应忽略研究间差异及阈值效应^[21]。通过检索国内外多个数据库,制定详尽的检索策略、纳入和排除标准,以小组讨论进行筛选文献,保证了数据的可靠性。

TBA 是胆汁中存在的一类胆烷酸的总称,其主要成分是胆酸。胆汁酸在肝脏内由胆固醇经代谢形成,生成的胆汁酸由肝细胞排入胆管系统,随胆汁排入肠道,再通过胆汁酸的肠肝循环,被重吸收的胆汁酸约有 96%,故正常人血中的胆汁酸浓度很低^[1],而患 ICP 患者血清中胆汁酸浓度较正常人明显升高,其发生时间也比皮肤瘙痒症状和其他转氨酶改变要早^[22]。而研究表明,TBA 浓度越高,其病情越严重,尤其当超过 40 $\mu\text{mol/L}$,胎儿窘迫发生率和死胎率的风险也会增加^[3,23]。因此监测血清 TBA 对 ICP 有确切诊断价值。而从本研究 5 种技术方法的 AUC 结果显示: η on ξ :0.711; ξ on η :0.448;D on S:

0.730;R&G:0.801;主轴法:0.703。除 ξ on η 小于 0.5,其余 4 种方法均大于 0.7,提示 TBA 具有较好的准确性。所纳入的文章研究对象均为中晚期或者晚期孕妇,因此该指标仅对于中晚期 ICP 的诊断有参考意义。

随机效应 SROC 的 5 种技术方法应用各有不同^[10,20],其中 η on ξ 对灵敏度更加敏感, ξ on η 对指标的特异度敏感,D on S 即传统的 SROC,是我们普遍常用的方法,对所有数据几乎适用,R&G 针对数据呈偏态分布效果更好,主轴法主要反映了 SROC 二维空间的主要成分。5 种技术方法 AUC 结果显示 ξ on η 模型得到的 AUC 最低,R&G 模型得到的 AUC 值最高,表明 TBA 可能灵敏度更好,特异度相对较低的指标,所纳入的 TBA 灵敏度和特异度呈偏态分布。

从目前国内发表的文献来看,没有应用 SROC 5 种技术方法进行 ICP 研究。5 种技术方法是随机效应 SROC 本身存在的方法,SROC 方法运用为诊断标志物提供一个全新的思路,且是对临床诊断学的补充和发展,对指导临床诊断的生化诊断指标具有重要意义。而 TBA 的诊断价值确定为未来生物标志物的筛选提供参考价值,以此来辅助临床诊断,指导 ICP 的临床治疗,为今后改善预后提供切实可行的科学依据。

但本研究仍存在不足:R&G 法得到的 AUC 高于 D on S,但由于该技术目前应用不普遍,因此其应用推广还需进一步验证与实践。而应用的 5 种技术方法,相较于普遍应用于 Meta-disc 软件(a software for Meta-analysis of test accuracy data)得出随机效应的 SROC 结果^[24],由于不能合并其灵敏度、特异度等诊断指标,因此对诊断结果解释较为单一,对临床结果解释存在一定困难,不利于做普遍推广。但在方法学上有利于提高诊断的准确性,消除部分偏倚。

参 考 文 献

- [1] 乐 杰. 妇产科学[M].7 版,北京:人民卫生出版社,2008.
- [2] Rook M, Vargas J, Caughey A, et al. Fetal outcomes in pregnancies complicated by intrahepatic cholestasis of pregnancy in a Northern California cohort[J]. PLoS One, 2012, 7(3): e28343.
- [3] Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of

- pregnancy; relationships between bile acid levels and fetal complication rates[J]. *Hepatology*, 2004, 40(2): 467–474.
- [4] Reyes H, Simon FR. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: an estrogen-related disease[J]. *Seminars in Liver Disease*, 1993, 13(3): 289–301.
- [5] Tribe RM, Dann AT, Kenyon AP, et al. Longitudinal profiles of 15 serum bile acids in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. *The American Journal of Gastroenterology*, 2010, 103(3): 585–595.
- [6] Huang WM, Gowda M, Donnelly JG. Bile acid ratio in diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. *American Journal of Perinatology*, 2009, 26(4): 291–294.
- [7] Lu J, Kuang J, Cheng X. Study on the relationship between prenatal monitoring index in intrahepatic cholestasis of pregnancy and perinatal prognosis[J]. *Chinese Journal of Epidemiology*, 2014, 35(11): 1281–1283.
- [8] Kremer AE, Bolier R, Dixon PH, et al. Autotaxin Activity has a high Accuracy to diagnose Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy[J]. *J Hepatol*, 2014, 62(4): 897–904.
- [9] Deeks JJ. Systematic reviews in health care: Systematic reviews of evaluations of diagnostic and screening tests[J]. *British Medical Journal*, 2001, 323(7305): 157–162.
- [10] Arends LR, Hamza TH, van Houwelingen JC, et al. Bivariate random effects meta-analysis of ROC curves[J]. *Medical Decision Making*, 2008, 28(5): 621–638.
- [11] Moses LE, Shapiro D, Littenberg B. Combining independent studies of a diagnostic test into a summary ROC curve: data-analytic approaches and some additional considerations[J]. *Stat Med*, 1993, 12(14): 1293–1316.
- [12] Walter SD. Properties of the summary receiver operating characteristic (SROC) curve for diagnostic test data[J]. *Stat Med*, 2002, 21(9): 1237–1256.
- [13] Lee RH, Goodwin TM, Greenspoon J, et al. The prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in a primarily Latina Los Angeles population[J]. *J Perinatol*, 2006, 26(9): 527–532.
- [14] Martinefski M, Contin M, Lucangioli S, et al. In search of an accurate evaluation of intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. *Scientifica*, 2012(2012): 496489.
- [15] 蒋映雪, 邵 勇. 应用 ROC 曲线评价肝功能指标在妊娠肝内胆汁淤积症诊断中的价值[J]. *现代医药卫生*, 2012, 28(10): 1449–1450.
- [16] Chen H, Zhou Y, Deng D, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Biochemical predictors of adverse perinatal outcomes[J]. *Journal of Huazhong University of Science and Technology (Medical Sciences)*, 2013, 33(3): 412–417.
- [17] 孙迎军. 生化指标检测对妊娠期肝内胆汁淤积症的临床意义[J]. *中国实用医药*, 2011, 6(3): 129–130.
- [18] Chen J, Deng W, Wang J, et al. Primary bile acids as potential biomarkers for the clinical grading of intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 2013, 122(1): 5–8.
- [19] Walter SD, Irwig L, Glasziou PP. Meta-analysis of diagnostic tests with imperfect reference standards—a receiver operating characteristic curve that is invariant relative to selection bias[J]. *Journal of Clinical Epidemiology*, 1999, 52(10): 943–951.
- [20] Hamza TH, Arends LR, van Houwelingen HC, et al. Multivariate random effects meta-analysis of diagnostic tests with multiple thresholds[J]. *BMC Med Res Methodol*, 2009(9): 73.
- [21] 刘文华, 吴家利, 杨 扬, 等. 多变量随机效应模型在诊断试验 Meta 分析中的应用与 SAS 实现[J]. *中国循证医学杂志*, 2012, 12(2): 231–237.
- [22] 张 坚. 血清总胆汁酸的测定在妊娠肝内胆汁淤积症中的诊断意义[J]. *实用妇产科杂志*, 2000, 16(6): 327–328.
- [23] Geenes V, Chappell LC, Seed PT, et al. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: A prospective population-based case-control study[J]. *Hepatology*, 2014, 59(4): 1482–1491.
- [24] Zamora J, Abaira V, Muriel A, et al. Meta-DiSc: a software for meta-analysis of test accuracy data[J]. *BMC Med Res Methodol*, 2006(6): 31.
- [25] Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration [J]. *Annals of Internal Medicine*, 2003, 138(1): W1–W12.
- [26] 鄂 兰, 张 永, 曾宪涛. QUADAS-2 在诊断准确性研究的质量评价工具中的应用[J]. *湖北医药学院学报*, 2013, 32(3): 201–208.

(责任编辑: 冉明会)