

瞬时弹性成像在非酒精性脂肪肝中的应用进展*

张文龙, 虎月燕, 许欢, 王保灵 综述, 杨红菊[△] 审校

(昆明医科大学第一附属医院干疗科, 昆明 650032)

[摘要] 非酒精性脂肪肝(NAFLD)在我国发病率逐年升高,该病患者在疾病过程中会发生不同程度肝组织纤维化甚至并发肝癌,许多研究发现具有衰减参数的瞬时弹性成像技术(TE)对肝脏脂肪变性和纤维化检测具有很高的灵敏度和准确度,对 NAFLD 诊断及随访具有较高的价值,其具有无创、快速、易操作、可重复性强、耐受性良好等特点,临床上被广泛应用,并有望替代肝活检。

[关键词] 瞬时弹性成像;非酒精性脂肪肝;受控衰减参数;肝活检

[中图分类号] R515.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)32-4180-04

非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)以肝脏中存在异位脂肪为病理特征,包括单纯性脂肪性肝(SFL)、脂肪性肝炎(NASH)和肝硬化,大约 7% NASH 患者将在 3 年内进展为肝硬化,NAFLD 已逐渐成为我国第一大肝病,成人发病率达 15%,是目前第二大肝脏移植原因^[1]。NAFLD 与心血管疾病、慢性肾脏病(CKD)、2 型糖尿病(T2DM)、代谢综合征(MS)等密切相关,也是恶性肿瘤(结直肠癌)和其他疾病(睡眠呼吸暂停、骨质疏松、牛皮癣和多囊卵巢综合征)的危险因素,该病主要死因是心血管疾病,肝脏相关病死率仅占 5%^[2]。既往认为 NAFLD 发病机制是“二次打击”学说,但其不足以解释 NAFLD 发生和进展的复杂性,“多重打击”学说考虑到多因素相互作用的参与^[3],饮食习惯、胰岛素抵抗、内脏型肥胖、炎症状态、氧化应激、肠道菌群改变、基因多态性及遗传易感性都是公认的 NAFLD 发生和发展的危险因素,均能加重肝细胞氧化应激和内质网应激,导致肝脏炎症^[4-5],加重肝脏损伤。近年来瞬时弹性成像(transient elastography, TE)被广泛应用于临床,并为 NAFLD 的诊疗提供了新的思路。

1 TE 的概述

弹性成像这一概念由 OPHIR 于 1991 年首次提出^[6],TE 是 2003 年出现的测定肝组织弹性的无创性方法,由振动的探针产生低频剪切波,剪切波传播速度取决于组织弹性,并与组织弹性成反比,反映组织硬度,组织越硬,传播速度越快。FibroScan 机器是基于 TE 技术所制造的一种检测仪器,通过超声波瞬时弹性的改变进行肝脏硬度测量(LSM),2010 年来,在 LSM 诊断平台基础上法国 Echosens 公司定义出受控衰减参数(controlled attenuation parameter, CAP)是瞬时弹性超声仪器使用的另一种计算方法,测量超声

信号衰减程度,以此来定量评估肝脏脂肪,可测量并区分 10% 以上的脂肪变性,新机型 FibroScan-502 (Echosens 公司)可同时进行 LSM 和 CAP 测定,并评价肝纤维化及脂肪变性程度,分析二者相互作用。

2 TE 与常用诊断 NAFLD 方法比较

2.1 TE 有望替代肝脏活检 肝活检是目前评估 NAFLD 的金标准^[7],活检取材为长度 1.0~3.0 cm,直径 1.2~2.0 mm,代表 1/50 000 的肝脏总体积,具有创伤性、组织采样少、出血、穿孔和感染等缺点,也存在取样误差和观察者之间的诊断变异性,不宜作为 NAFLD 筛查和疗效评估的常规方法。FibroScan-502 仪器测量范围约为直径 1.0 cm、长 4.0 cm 的圆柱体,测量深度为皮下 2.5~6.5 cm,测量体积约占肝脏体积的 1/500,与肝活检相比更具代表性。DEZSÖFI 等^[8]研究指出对 NAFLD 患者进行常规肝活检仍存在争议,建议在非侵入性检查完成后,必要时再考虑肝活检。KWOK 等^[9]研究显示,以肝活检结果为标准,TE 能够诊断肝纤维化阶段 F2(灵敏度 79%,特异度 75%)、F3(灵敏度 85%,特异度 82%)、F4(灵敏度 92%,特异度 92%)。BRENER^[10]分析了 14 个系统综述,总结 150 多项研究,结果表明,TE(有或无 CAP)与肝活检相比诊断肝纤维化和脂肪变性具有相似的准确性,声强辐射脉冲(ARFI)和成纤维试验(FibroTest)并不优于 TE。THAVORN 等^[11]将 TE 与肝活检、ARFI 进行了成本效益研究,结果显示,TE 费用较低,更具经济吸引力。总之,TE 为肝纤维化和脂肪变性评估提供了一种非侵入性检测方法,并有望替代肝活检。

2.2 TE 与超声检查 超声检查也广泛用于检测 NAFLD,受超声分辨率影响,难以发现轻度脂肪肝或区分肝纤维化,研究证实超声检测 NAFLD 有 60% 的

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81460076);云南省卫生科技计划项目(2016NS018,2014NS138)。 作者简介:张文龙(1989-),在读硕士研究生,主要从事非酒精性脂肪肝与消化内科疾病的诊治研究。 [△] 通信作者, E-mail: yanghjyn@gmail.com。

灵敏度和 80% 的特异度,但难以检测低于 20% 的脂肪变性^[12],对重度肥胖患者肝脏脂肪变性的灵敏度仅为 64.9%,存在其他慢性肝病时准确性更低。此外,其不能量化肝脏脂肪水平也不能区分 SFL 和 NASH,且受操作者主观影响较大。JUN 等^[13]发现肝活检与 FibroScan 测量结果有实质性的一致性,FibroScan 准确度明显高于超声,能较好的评估肝脏脂肪变性。SPOREA 等^[14]发现,联合使用 TE 和 ARFI 技术检测肝纤维化,具有较高的灵敏度和特异度,可减少肝活检。

2.3 TE 与 MRI 及 CT 检查 常规 MRI 对于诊断 NAFLD 灵敏度和特异度不高,氢质子磁共振波谱(¹H-MRS)能直接测量脂肪和水的质子信号,被认为是肝脏脂肪定量最精确的非侵入性技术。磁共振弹性成像(MRE)及肝脏脂肪成分质子密度磁共振(MRI-PDF)也是新型的 NAFLD 诊断方法,PARK 等^[15]的前瞻性研究发现,MRE 在肝纤维化(≥ 1 级)的鉴定中,比 TE 更准确,MRI-PDF 比 CAP 更准确地检测脂肪变性,但 MRI 在临床使用中限制因素较多。而 KARLAS 等^[16]研究认为 MRE/PDF 和 TE/CAP 及肝活检均在 NAFLD 研究中发挥重要作用,应起到协同作用,而非竞争关系,比较研究有助于找到合适且准确的评估方法,发挥每种方法最佳优势。CT 对诊断 NAFLD 有局限性,诊断中度和重度脂肪变性灵敏度为 82%,特异度为 100%,但对轻度脂肪变性诊断并不准确,CT 检查可受到许多因素影响^[17],不能区分 SFL 和 NASH,且有辐射,限制了更深层次研究和对儿童的应用,与 TE 相比 CT 并不作为评估 NAFLD 的常规方法。

3 TE 在 NAFLD 患者中 LSM 和 CAP 截止值研究

许多研究者对 NAFLD 人群中 LSM 和 CAP 截止值进行了相关分析,MIKOLASEVIC 等^[18]总结了 8 项近年在 NAFLD 患者中运用 TE 与肝活检在肝纤维化不同阶段的识别比较研究,发现 LSM 截止值范围: $F \geq 2$,截止值为 6.2~11.0 kPa 其灵敏度为 62%~90%,特异度为 74%~100%; $F \geq 3$,截止值为 8.0~12.0 kPa,灵敏度为 84%~100%,特异度为 83%~97%; F_4 ,截止值为 9.5~20.0 kPa,灵敏度为 90%~100%,特异度为 75.9%~98.4%。同时也总结了 11 项研究中不同等级的肝脂肪变性(经肝活检)所定义的 CAP 截止值范围: $S \geq 1$ (肝细胞脂肪大于或等于 10%),截止值为 214~289 dB/m,灵敏度为 64%~91%,特异度为 64%~94%; $S \geq 2$ (肝细胞脂肪大于或等于 33%),截止值为 255~311 dB/m,灵敏度为 57%~96%,特异度为 62%~94%; S_3 (肝细胞脂肪大于或等于 66%),截止值为 281~310 dB/m,灵敏度为 64%~100%,特异度为 53%~92%。JUN 等^[13]研

究认为区分正常和肝脏脂肪变性的最佳 CAP 截止值为 247 dB/m(灵敏度为 91.9%,特异度为 85.7%)。LEE 等^[19]研究发现,CAP 和 LSM 与脂肪变性程度及纤维化明显相关,并认为脂肪变性的最佳 CAP 截止值 $S \geq 1$ 为 247 dB/m; $S \geq 2$ 为 280 dB/m, S_3 为 300 dB/m。SHI 等^[20]评估 CAP 对脂肪变性检测的准确性,并总结了不同阶段脂肪变性的最佳 CAP 截止值及其灵敏度和特异度, $S \geq 1$ 为 232.5 dB/m,其灵敏度为 78%,特异度为 79%; $S \geq 2$ 为 255 dB/m,灵敏度为 85%,特异度为 79%; $S \geq 3$ 为 290 dB/m,其灵敏度 83%,特异度 79%。SEKI 等^[21]研究认为 TE 最佳 LSM 截止值, $F \geq 2$ 为 17.2 kPa(灵敏度为 78.5%,特异度为 78.3%); $F \geq 3$ 为 10 kPa(灵敏度 89.5%,特异度 87.6%),总之,LSM 和 CAP 的最佳截止值争议较大,有待进一步研究。

4 TE 在 LSM 中的影响因素

应用 TE 行 LSM 时可受到呼吸运动、脂肪肝等级、肥胖程度、肝细胞坏死、肝淤血等因素影响,国产瞬时弹性检测仪(FibroTouch)应用动态宽频探头技术并增加了二维影像引导功能,可避开囊肿和血管、减少肥胖等因素影响,提升检测成功率和检测速度。PETTA 等^[22]发现 CAP 值与肝脏脂肪变性和肥胖直接相关,且与增加的 LSM 值有关,特别是在肝纤维化级别较低的患者,脂肪变性程度是 LSM 的独立预测因子,在肝纤维化诊断中,其假阳性率为 23.6%,在 NAFLD 患者中,为了避免肝纤维化的过度估计应将 CAP 值纳入考虑范围。一项多中心研究,将 TE 测量结果与活检比较发现,当脂肪变性区肝组织小于 4% 时,有 12.6% 的 $F_0/1$ 被误判为 F_2 ,当脂肪变性区大于或等于 4%,误判率升至 32.4%^[23]。也有研究认为肝脏脂肪变性对 LSM 并无影响,故有待进一步研究。

5 TE 检测中体质质量指数(BMI)对成功率的影响

TE 的主要局限性是不能在大约 5% 的肥胖患者中进行测量,PUIGVEHÍ 等^[24]在 1 084 例超重或肥胖($BMI \geq 28 \text{ kg/m}^2$)患者中使用 M 和 XL 探针进行适用性和诊断准确性评估,以确定最合适的探头,结果显示 M 和 XL 探针适用性分别为 88.8% 和 98.0%。腰围(WC)、皮肤和肝包膜距离(SCD)与不准确的 LSM 独立相关。在 $BMI \leq 35 \text{ kg/m}^2$ 和 $WC \leq 117 \text{ cm}$ 的患者中 $SCD > 25 \text{ mm}$ 的占 5.5%,M 探针的适用率为 94.3%;在 $BMI > 35 \text{ kg/m}^2$ 和(或) $WC > 117 \text{ cm}$ 患者中 $SCD > 25 \text{ mm}$ 的占 36.9%,M 探针适用率为 73.1%。在 $BMI \leq 35 \text{ kg/m}^2$ 和 $WC \leq 117 \text{ cm}$ 患者中使用 M 探针诊断准确性非常高,可识别明显脂肪变性、纤维化和肝硬化。如果对 SCD 通过腹部超声进行量化,可评估那些宜使用 M 探针的患者, $SCD < 25 \text{ mm}$ 时,M 探针适用于 89.2% 的 II~III 度

肥胖和(或)WC > 117 cm 患者,但如果 SCD > 25 mm,则 M 探针的适用性降低到不足 50%,不推荐使用。XL 探头直径大、中心频率低、振幅高,检测深度为 3.5~7.5 cm,适用于 BMI \geq 35 kg/m² 或 WC > 117 cm 的患者。但 CHAN 等^[25]认为 M 探头与 XL 探头对 NAFLD 患者肝脂肪变性评估具有相似的准确性。总体而言 XL 探头的适应性较好,但需要更多的肝活检来对 XL 值进行校正。

6 TE 与生化指标在诊断 NAFLD 的研究

目前也有许多血生化指标用于预测肝纤维化分期,SUZUKI 等^[26]对 36 例经肝活检证实为 NAFLD 的患者运用 TE (FibroScan)进行 4 年的肝纤维化随访观察,发现 LSM 的变化与基于 4 因子的纤维化指数(FIB-4)和天冬氨酸氨基转移酶(AST)/血小板比值指数(APRI)的变化相关,而与其他非侵入性指标无关。SEKI 等^[21]运用 FibroScan 对 171 例经肝活检证实为 NAFLD 的患者进行 LSM 后发现,LSM 与纤维化分期明显相关($P < 0.01$),肝纤维化分期 $F \geq 1$ 和 $F \geq 3$ 时 LSM 的 AUROC 分别为 0.85 和 0.91,高于 AST/丙氨酸转氨酶(ALT)比值、APRI、FIB-4 和 NAFLD 纤维化评分,LSM(≥ 10 kPa)和Ⅳ型胶原 7S (≥ 6.0 ng/mL)组合对晚期纤维化诊断的特异度为 97.6%。ALKHOURI 等^[27]研究发现,儿童 NAFLD 纤维化指数和 TE 联合使用可以预测 98%的 NAFLD 患儿明显纤维化的存在,有利于确定需肝活检的患者,便于早期干预、随访和筛查。

7 展 望

NAFLD 的病理、生理及发展过程可促进其他慢性肝病进展,已逐渐成为全球主要肝脏疾病之一,并导致医疗费用急剧上升,早期诊断和治疗 NAFLD 具有重要临床意义。TE 与其他检测 NAFLD 的方法相比有许多独特优势,并有望替代肝活检,TE 有助于 NAFLD 患者及时治疗干预和临床研究,应用前景广阔,但对于不同人群最佳截止值的研究及 TE 在 NAFLD 中的应用还需要进一步探索和开发。

参考文献

[1] PATEL V, SANYAL A J, STERLING R. Clinical presentation and patient evaluation in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Clin Liver Dis*, 2016, 20(2):277-292.

[2] FEDERICO A, DALLIO M, MASARONE M, et al. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease and its connection with cardiovascular disease: role of endothelial dysfunction[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(22):4731-4741.

[3] BUZZETTI E, PINZANI M, TSOCHATZIS E A. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)[J]. *Metabolism*, 2016, 65(8):1038-1048.

[4] MOKHTARI Z, GIBSON D L, HEKMATDOOST A. Nonalcoholic fatty liver disease, the gut microbiome, and Diet[J]. *Adv Nutr*, 2017, 8(2):240-252.

[5] SOOKOIAN S, PIROLA C J. Genetic predisposition in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2017, 23(1):1-12.

[6] 高庆梅,张玫. 超声弹性成像技术及其临床应用[J]. *实用医药杂志*, 2014, 31(1):79-81.

[7] ALSHAALAN R, ALJIFFRY M, AL-BUSAFI S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: Noninvasive methods of diagnosing hepatic steatosis[J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2015, 21(2):64-70.

[8] DEZSÖFI A, BAUMANN U, DHAWAN A, et al. Liver biopsy in children: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2015, 60(3):408-420.

[9] KWOK R, TSE Y K, WONG G L, et al. Systematic review with meta-analysis: non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease—the role of transient elastography and plasma cytokeratin-18 fragments[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 39(3):254-269.

[10] BRENER S. Transient elastography for assessment of liver fibrosis and steatosis: an evidence-based analysis[J]. *Ont Health Technol Assess Ser*, 2015, 15(18):1-45.

[11] THAVORN K, COYLE D. Transient elastography and controlled attenuation parameter for diagnosing liver fibrosis and steatosis in Ontario: an economic analysis[J]. *Ont Health Technol Assess Ser*, 2015, 15(19):1-58.

[12] LĂPĂDAT A M, JIANU I R, UNGUREANU B S, et al. Non-invasive imaging techniques in assessing non-alcoholic fatty liver disease: a current status of available methods[J]. *J Med Life*, 2017, 10(1):19-26.

[13] JUN B G, PARK W Y, PARK E J, et al. A prospective comparative assessment of the accuracy of the FibroScan in evaluating liver steatosis[J]. *PLoS One*, 2017, 12(8):e0182784.

[14] SPOREA I, BOTA S, JURCHIS A, et al. Acoustic radiation force impulse and supersonic shear imaging versus transient elastography for liver fibrosis assessment[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2013, 39(11):1933-1941.

[15] PARK C C, NGUYEN P, HERNANDEZ C, et al. Magnetic resonance elastography vs transient elastography in detection of fibrosis and noninvasive measurement of steatosis in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(3):598-607.

[16] KARLAS T, PETROFF D, WIEGAND J. Collaboration, not competition: the role of magnetic resonance, transient elastography, and liver biopsy in the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(3):479-481.

[17] KOPLAY M, SIVRI M, ERDOGAN H, et al. Importance

of imaging and recent developments in diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *World J Hepatol*, 2015, 7(5):769-776.

- [18] MIKOLASEVIC I, ORLIC L, FRANJIC N, et al. Transient elastography (FibroScan®) with controlled attenuation parameter in the assessment of liver steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease—Where do we stand? [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(32):7236-7251.
- [19] LEE H W, PARK S Y, KIM S U, et al. Discrimination of nonalcoholic steatohepatitis using transient elastography in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *PLoS One*, 2016, 11(6):e0157358.
- [20] SHI K Q, TANG J Z, ZHU X L, et al. Controlled attenuation parameter for the detection of steatosis severity in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 29(6):1149-1158.
- [21] SEKI K, SHIMA T, OYA H, et al. Assessment of transient elastography in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatol Res*, 2017, 47(9):882-889.
- [22] PETTA S, WONG V W, CAMMÁ C, et al. Improved noninvasive prediction of liver fibrosis by liver stiffness measurement in patients with nonalcoholic fatty liver disease accounting for controlled attenuation parameter values[J]. *Hepatology*, 2017, 65(4):1145-1155.

- [23] BOURSIER J, DE LEDINGHEN V, STURM N A, et al. Precise evaluation of liver histology by computerized morphometry shows that steatosis influences liver stiffness measured by transient elastography in chronic hepatitis C [J]. *J Gastroenterol*, 2014, 49(3):527-537.
- [24] PUIGVEHÍ M, BROQUETAS T, COLL S, et al. Impact of anthropometric features on the applicability and accuracy of FibroScan® (M and XL) in overweight/obese patients[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 32(10):1746-1753.
- [25] CHAN W K, NIK MUSTAPHA N R, WONG G L, et al. Controlled attenuation parameter using the FibroScan® XL probe for quantification of hepatic steatosis for non-alcoholic fatty liver disease in an Asian population[J]. *United European Gastroenterol J*, 2017, 5(1):76-85.
- [26] SUZUKI K, YONEDA M, IMAJO K, et al. Transient elastography for monitoring the fibrosis of non-alcoholic fatty liver disease for 4 years[J]. *Hepatol Res*, 2013, 43(9):979-983.
- [27] ALKHOURI N, SEDKI E, ALISI A, et al. Combined paediatric NAFLD fibrosis index and transient elastography to predict clinically significant fibrosis in children with fatty liver disease[J]. *Liver Int*, 2013, 33(1):79-85.

(收稿日期:2018-03-28 修回日期:2018-06-11)

(上接第 4179 页)

- [13] LAI C Y, SCHWARTZ B E, HSU M Y. CD133⁺ melanoma subpopulations contribute to perivascular niche morphogenesis and tumorigenicity through vasculogenic mimicry[J]. *Cancer Res*, 2015, 72(19):5111-5118.
- [14] BOETTCHER S N, GEROSA R C, Radpour R, et al. Endothelial cells translate pathogen signals into G-CSF-driven emergency granulopoiesis[J]. *Blood*, 2014, 124(9):1393-1403.
- [15] LIU T, SUN B, ZHAO X, et al. USP44⁺ cancer stem cell subclones contribute to breast cancer aggressiveness by promoting vasculogenic mimicry[J]. *Mol Cancer Ther*, 2017, 14(9):2121-2131.
- [16] SHLUSH L I, ZANDI S, MITCHELL A, et al. Identification of pre-leukaemic haematopoietic stem cells in acute leukaemia[J]. *Nature*, 2016, 506(7488):328-333.
- [17] SHLUSH L I, MINDEN M D. Preleukemia: the normal side of cancer[J]. *Curr Opin Hematol*, 2016, 22(2):77-84.
- [18] SHLUSH L I, ZANDI S, ITZKOVITZ S, et al. Aging, clonal hematopoiesis and preleukemia: not just bad luck? [J]. *Int J Hematol*, 2015, 34(18):123-131.
- [19] SHLUSH L I, CHAPAL-ILANI N, ADAR R, et al. Cell

lineage analysis of acute leukemia relapse uncovers the role of replication-rate heterogeneity and microsatellite instability[J]. *Blood*, 2014, 120(3):603-612.

- [20] KODE A, MANAVALAN J S, MOSIALOU I, et al. Leukaemogenesis induced by an activating beta-catenin mutation in osteoblasts[J]. *Nature*, 2015, 506(7487):240-244.
- [21] LI Q, BOHIN N, WEN T, et al. Oncogenic nras has bimodal effects on stem cells that sustainably increase competitiveness[J]. *Nature*, 2013, 504(7478):143-147.
- [22] TABE Y, KONOPLEVA M. Advances in understanding the leukaemia microenvironment [J]. *Br J Haematol*, 2015, 164(6):767-778.
- [23] 张吉刚, 张丹丹, 左艳华, 等. 肿瘤血管化拟态分子形成机制的研究进展[J]. *国际药理学研究杂志*, 2015, 42(4):439-446.
- [24] 宫跃敏, 程涛. 白血病微环境对正常造血的影响[J]. *中华血液学杂志*, 2015, 36(1):74-77.
- [25] 孙洁文, 胡成龙, 章骏, 等. 骨髓造血微环境对造血干细胞自我更新的调控[J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(6):571-574.

(收稿日期:2018-03-25 修回日期:2018-06-11)