

消化系统疾病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.001749

实时剪切波弹性成像评估非酒精性脂肪性肝病 脂肪变程度的应用价值

郑 晓¹, 黄文祥¹, 李仁华¹, 张露引¹, 李思杰²

(1. 重庆医科大学附属第一医院感染科, 重庆 400016; 2. 重庆市渝中区疾病预防控制中心传染病防制科, 重庆 400010)

【摘要】目的:探讨实时剪切波弹性成像(real-time shear wave elastography, SWE)在非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)患者诊断与分期中的应用价值。**方法:**分别对 135 例(能够经肝脏穿刺活检或获得肝脏标本证实的)NAFLD 患者术前行实时剪切波弹性成像, 获得肝脏杨氏模量平均值(Mean), 对 Mean 与病理 NAFLD 分期进行相关性分析, 比较各期 NAFLD 患者 Mean 的组间差异, 采用 ROC 曲线评价 Mean 预测 NAFLD 的效能。**结果:**NAFLD 不同病理分级间 Mean 的差异具有统计学意义, 随着 NAFLD 病理级别的增加而增加($P<0.05$); Mean 与 NAFLD 分期呈正相关($r_s=0.916, P<0.05$)。Mean 预测非酒精性脂肪性肝病曲线下面积为 0.971(95%CI=0.949~0.994), 敏感度 91.3%, 特异度 97.0%, 截点为 7.30 kPa。Mean 预测非酒精性脂肪性肝纤维化曲线下面积为 0.984(95%CI=0.969~0.999), 敏感度 98.6%, 特异度 88.7%, 截点为 9.05 kPa。Mean 预测非酒精性脂肪性肝硬化曲线下面积为 0.965(95%CI=0.940~0.990), 敏感度 90.0%, 特异度 88.5%, 截点为 11.35 kPa。**结论:**肝脏实时剪切波弹性成像的 Mean 可反映 NAFLD 的严重程度, 是 NAFLD 分期较为敏感的方法, 有利于指导临床诊断与治疗。

【关键词】非酒精性脂肪性肝病; 实时剪切波弹性成像; 杨氏模量值**【中图分类号】**R445.1**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2018-01-31

Application value of real-time shear wave elastography for the non-alcoholic fatty liver disease

Zheng Xiao¹, Huang Wenxiang¹, Li Renhua¹, Zhang Luyin¹, Li Sijie²

(1. Department of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University;

2. Infectious Disease Prevention and Control Department, Center for Disease Control and Prevention of Yuzhong District of Chongqing)

【Abstract】Objective: To explore the application value of real-time shear wave elastography(SWE) in diagnosing and staging of non-alcoholic fatty liver disease(NAFLD). **Methods:** A total of 135 patients diagnosed with nonalcoholic fatty liver disease pathologically or operatively were enrolled to undergo SWE before surgery, and the means of Young's modulus(Mean) were acquired. The correlation between stages of NAFLD and the Means was analyzed, and the Means of patients at different stages were compared. Finally the receiver operating characteristic(ROC) curve was conducted to evaluate the efficiency of Mean for diagnosing NAFLD at all stages. **Results:** There were significant differences among Means of NAFLD at different stages($P<0.05$), and the Spearman correlation coefficient between Mean and the stage of NAFLD was 0.916($P<0.05$). The area under ROC curve(AUC) of nonalcoholic steatohepatitis was 0.971(95%CI=0.949 to 0.994), with the sensitivity of 91.3%, the specificity 97.0%, and the threshold value 7.30 kPa. The AUC of fibrosis was 0.984(95%CI=0.969 to 0.999), with the sensitivity of 98.6%, the specificity 88.7%, and the threshold value 9.05 kPa. And the AUC of cirrhosis was 0.965(95%CI=0.940 to 0.990), with the sensitivity of 90.0%, the specificity 88.5%, and the threshold value 11.35 kPa. **Conclusion:** The Mean of real-time SWE can reflect the severity of NAFLD and is a sensitive indicator for NAFLD stages. Consequently it is beneficial to apply SWE in clinical diagnosis and treatment for NAFLD.

【Key words】nonalcoholic fatty liver disease; real-time shear wave elastography; Young's modulus value

作者介绍: 郑 晓, Email: 278680095@qq.com,

研究方向: 超声诊断与治疗。

通信作者: 黄文祥, Email: wenxiang_huang@163.com。

基金项目: 重庆市科委基础科学与前沿技术研究资助项目(编号: cstc2015jcyjBX0079)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20180522.1625.062.html>
(2018-05-25)

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)多隐匿起病,临床表现轻微。但部分 NAFLD 可发展为肝纤维化、肝硬化甚至肝细胞癌^[1]。NAFLD 是肝细胞癌的危险因素,并且肝细胞癌可发生在尚未进展至肝硬化的 NAFLD。因此临床上对需要临床干预及实施治疗的 NAFLD 进行早期诊断显得极为重要。

肝穿是诊断 NAFLD 程度的金标准,但因有创性检查、操作复杂、不宜多次进行同时存在抽样误差与并发症以及依赖病理医师诊断水平等,而具有一定的局限性。

在最新的 2017 美国非酒精性脂肪性肝病诊断与管理指南中,指南更新要点明确指出了增加无创诊断 NAFLD 的检查方法。强调瞬时弹性成像以及磁共振弹性成像等诊断模型在 NAFLD 病情评估中的应用^[2]。因此弹性成像无创性诊断 NAFLD 脂肪病变程度是目前临床上研究的重点和热点。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取可通过肝脏穿刺活检或者肝胆手术(如行肝叶切除术、胆囊切除术等患者)能够获得肝脏标本而诊断为 NAFLD 患者 135 例。其中男性 87 例,女性 48 例,年龄 17~62 岁,平均年龄 (41.12 ± 9.90) 岁。诊断标准参照 2016 年欧洲 NAFLD 诊疗指南的诊断标准纳入样本^[3];与胰岛素抵抗相关的肝脏脂肪过度蓄积,表现为肝组织活检脂肪变累及超过 5% 以上的肝细胞;男性日均乙醇饮用量需小于 30 g(女性饮用量需小于 20 g)。

1.2 检查仪器

采用法国声科公司生产的 Supersonic Imagine Aixplorer 彩色多普勒超声诊断仪、SC6-1 超声探头。

1.3 检查方法

患者取平卧位,先行肝脏常规超声检查。肋间斜切面获取清晰的右前叶下段二维图像。然后切换至 SWE 弹性成像模式。避开肝脏实质内较为粗大的动静脉血管、肝内胆管等管道结构,将取样框置于右前叶下段包膜下约 1 cm 的肝实质。然后嘱患者屏气静置 4~6 s,待取样框颜色充满 80% 以上为成功。然后将图像冻结,选取直径 2 cm 的感兴趣区系统自动测量该区域的杨氏模量值平均值(Mean,单位 kPa)。每个患者需重复测量 10 次,计算 10 次 Mean 的平均值。所有检测

均由同 1 名从事超声工作 10 年以上,且接受过专业的杨氏模量测量操作培训的超声医师进行。

参照 2016 年欧洲非酒精性脂肪性肝病诊疗指南^[3]的诊断标准对肝组织病理标本进行分期。①非酒精性单纯性脂肪肝:肝脏细胞脂肪变>5%,且无肝脏细胞气球样变。②非酒精性脂肪性肝炎:肝脏细胞脂肪变>5%,且伴有炎症以及肝脏细胞损伤(如气球样变等)。③非酒精性脂肪性肝纤维化:肝脏细胞脂肪变>5%,且伴有炎症以及肝脏细胞气球样变,同时伴有肝纤维化。④非酒精性脂肪性肝硬化:肝硬化伴有脂肪变。

1.4 统计方法

采用 SAS 9.3 统计软件行统计学分析。计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。组间均数的比较采用方差分析;肝脏杨氏模量平均值与病理分期之间的相关性采用 Spearman 等级相关分析;计算诊断非酒精性脂肪肝病各组的 ROC 曲线下面积,根据约登指数的最高临界点确定诊断阈值。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 组织学结果

本研究 135 例 NAFLD 患者中,非酒精性单纯性脂肪肝 32 例,非酒精性脂肪性肝炎 29 例,非酒精性脂肪性肝纤维化 34 例,非酒精性脂肪性肝硬化 40 例。

2.2 各期杨氏模量值平均值比较

非酒精性单纯性脂肪肝组与非酒精性脂肪性肝纤维化组、非酒精性脂肪性肝硬化组之间年龄比较差异有统计学意义。非酒精性脂肪性肝炎与非酒精性脂肪性肝纤维化组、非酒精性脂肪性肝硬化组之间年龄比较差异有统计学意义。非酒精性单纯性脂肪肝组与非酒精性脂肪性肝炎组、非酒精性脂肪性肝纤维化组与非酒精性脂肪性肝硬化组之间年龄两两比较差异没有统计学意义。各组体质指数比较没有差异(均 $P>0.05$)。各期杨氏模量平均值组间比较(均 $P<0.05$),见表 1、图 1。

2.3 肝脏杨氏模量值平均值与病理分期之间的相关性分析

肝脏杨氏模量平均值与病理分期显著正相关($r_s=0.916$,均 $P<0.05$)。肝脏杨氏模量平均值随非酒精性脂肪性肝病程度的增高而增大($r_s=0.916$)。

2.4 肝脏杨氏模量平均值对非酒精性脂肪性肝病各组分期的诊断应用与价值

以肝脏杨氏模量平均值判断各期非酒精性脂肪性肝病绘制 ROC 曲线(表 2,图 2)。获得诊断非酒精性脂肪性肝炎

曲线下面积为 0.971, 敏感度为 91.3%, 特异度为 97.0%, 阈值为 ≥ 7.30 kPa(图 2A)。获得诊断非酒精性脂肪性肝纤维化曲线下面积为 0.984, 敏感度为 98.6%, 特异度为 88.7%, 阈值为

为 ≥ 9.05 kPa(图 2B)。获得诊断非酒精性脂肪性肝硬化曲线下面积为 0.965, 敏感度为 90.0%, 特异度为 88.5%, 阈值为 ≥ 11.35 kPa(图 2C)。

表 1 NAFLD 不同分期的临床资料与杨氏模量平均值比较

金标准	例数	年龄 (岁)	体质指数 (kg/m ²)	Mean (kPa)
非酒精性单纯性脂肪肝	32	33.06 $\pm$ 5.82 ^a	26.26 $\pm$ 1.75	6.35 $\pm$ 0.66 ^a
非酒精性脂肪性肝炎	29	32.00 $\pm$ 5.35 ^a	26.72 $\pm$ 0.83	8.09 $\pm$ 1.21 ^b
非酒精性脂肪性肝纤维化	34	47.53 $\pm$ 6.34 ^b	26.40 $\pm$ 1.35	10.73 $\pm$ 1.18 ^c
非酒精性脂肪性肝硬化	40	48.73 $\pm$ 6.72 ^b	26.52 $\pm$ 1.43	14.69 $\pm$ 2.55 ^d
F 值		72.510	0.590	175.780
P 值		0.000	0.621	0.000

注: a、b、c、d, 具有不同字母的均值表示有差异

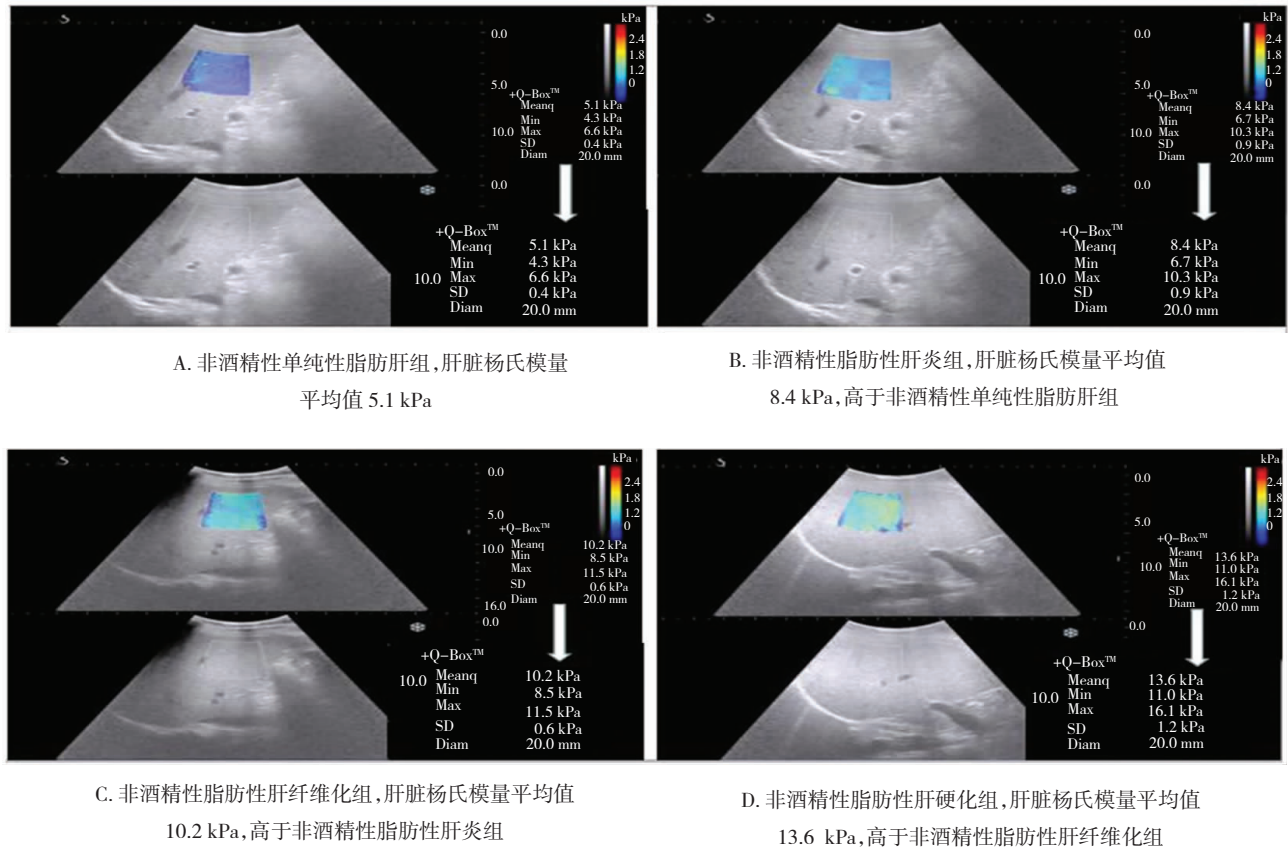


图 1 NAFLD 各期肝脏 SWE 声像图及杨氏模量平均值比较

表 2 NAFLD 各期 ROC 曲线结果

	非酒精性脂肪性肝炎	非酒精性脂肪性肝纤维化	非酒精性脂肪性肝硬化
AUC	0.971	0.984	0.965
P 值	0.000	0.000	0.000
95%CI	0.949 ~ 0.994	0.969 ~ 0.999	0.940 ~ 0.990
敏感度	0.913	0.986	0.900
特异度	0.970	0.887	0.885
最大约登指数	0.883	0.873	0.785
诊断阈值	7.300	9.050	11.350

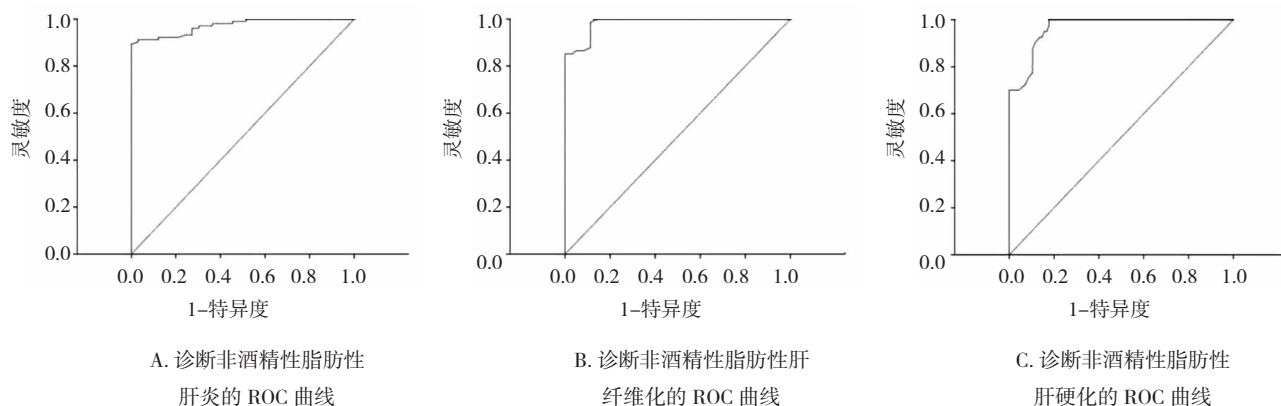


图 2 SWE 诊断 NAFLD 各期的 ROC 曲线

3 讨论

在临床上对于 NAFLD 而言,需进行长期随访与疗效观察。患者长期随访时不适合反复肝脏穿刺活检,故无创评估 NAFLD 脂肪变程度方法的发现是目前医学研究的难点与热点。

在传统的无创影像学检查中,对 NAFLD 脂肪变程度检测包括超声、CT、MRI 等,其中首选腹部彩色多普勒超声检查。因其具有无创性、操作快捷简便、检查价格低廉等特点,可作为早期筛查的首选^[3]。但常规超声不能定量评估脂肪肝严重程度,对诊断 NAFLD 缺乏敏感度与特异度^[4]。CT 检查优于超声检查。通过肝、脾 CT 值之比评估脂肪肝严重程度^[5]。但由于 CT 检查具有辐射,不适合用于临床普查以及多次随访,限制了 CT 在其临床上的应用。磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)能精确测量肝脏脂肪含量,可定量评估脂肪肝以及严重程度。在定量分析肝脏脂肪变方面明显优于超声和 CT^[6]。通过氢质子磁共振波谱(proton magnetic resonance spectroscopy, ¹H-MRS)检测,计算得到脂质的百分含量。但 ¹H-MRS 因检查价格昂贵、检查时间长,不推荐作为常规临床诊疗检查方法。

因传统的超声、CT 和 MRI 检查对 NAFLD 诊断缺乏特异性。近几年发展起来的超声弹性成像技术以其无创、便捷、可定量检测肝脏组织弹性等优势,成为评估 NAFLD 的新方法。

目前,超声弹性成像的技术较多,主要包括瞬时弹性成像(transient elastography, TE)、声脉冲辐射力弹性成像(acoustic radiation force impulse, ARFI)以及 SWE 技术。TE 虽临床应用较早,但因其为一维无可视检测,同时受肥胖、腹水等多因素影响,而具有一定的限制性^[7]。ARFI 虽有二维超声图像引导,但其取样容积较小且固定(大小为 1.0 cm × 0.5 cm),同时取样深度也受到限制^[8]。SWE 技术是一种能够对组织进行定量及定性分析的最新的剪切波速度成像技术。能在二维超声图像基础上成像,因而能选择性避开肝脏粗大的管状结构;同时取样容积大小可调节,因而能减少取样误差。SWE 技术不受腹水、肥胖以及妊娠等条件限制^[9]。因此, SWE 技术对肝脏弹性测量的诊断效能与 TE、ARFI 技术相当,甚至优于 TE、ARFI 技术^[10]。

本研究共纳入 NAFLD 患者 135 例。实验结论得出非酒精性单纯性脂肪肝组分别与非酒精性脂肪性肝纤维化组、非酒精性脂肪性肝硬化组年龄两两比较差异有统计学意义;非酒精性脂肪性肝炎分别与非酒精性脂肪性肝纤维化组、非酒精性脂肪性肝硬化组年龄两两比较差异有统计学意义。分析可能与 NAFLD 肝纤维化以及肝硬化疾病的发展病程密切相关。比较各组体质指数,差异均无统计学意义。由此结果分析得出,体质指数的高低不能评估 NAFLD 脂肪病变程度。比较各组及相邻分期间 Mean,差异均有统计学意义。且根据 Spearman 相关

分析显示 Mean 与脂肪变程度成显著正相关,表明 Mean 与肝脏组织学检查有较好的一致性,随着肝脏脂肪变程度的加重,Mean 增大。Lu 等^[11]研究得出,随着脂肪性肝病的严重程度增加,肝脏的 Mean 增大,Mean 与 NAFLD 的病理分期呈正相关。Lu 等^[12]利用 SWE 对 NAFLD 兔子模型进行检测,实验得出 SWE 可以客观地反映肝脏组织的弹性以及肝脏脂肪变的发展进程。因此,SWE 技术可以对 NAFLD 脂肪变程度进行评估,测得的 Mean 越大,NAFLD 的分期越高,脂肪变程度越重。SWE 技术有望成为优于 TE、ARFI 的技术,成为更加准确的无创评估 NAFLD 脂肪变的新方法。

本研究不足之处在于未对一些干扰因素(如年龄、性别、肝脏炎症活动度等)进行控制。同时各组的 NAFLD 患者的样本量较小。

通过 SWE 技术获得的 Mean,可准确、无创地反映 NAFLD 脂肪病变程度,诊断脂肪病变程度的效能较高,同时具有较高的特异度和灵敏度。应用于临床可对 NAFLD 进行早期诊断、早期治疗以及疗效观察,是一项值得推广的新技术。

参 考 文 献

- [1] Esterson YB, Grimaldi GM. Radiologic imaging in nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis[J]. Clin Liver Dis, 2018, 22(1):93-108.
- [2] Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases[J]. Hepatology, 2018, 67(1):328-357.
- [3] European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease[J]. J Hepatol, 2016, 64(6):1388-1402.
- [4] Lee SS, Park SH. Radiologic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(23):7392-7402.
- [5] Esterson YB, Grimaldi GM. Radiologic imaging in nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis[J]. Clin Liver Dis, 2018, 22(1):93-108.
- [6] Nouredin M, Lam J, Peterson MR, et al. Utility of magnetic resonance imaging versus histology for quantifying changes in liver fat in nonalcoholic fatty liver disease trials[J]. Hepatology, 2013, 58(6):1930-1940.
- [7] Park CC, 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.
- [8] Liu H, Fu J, Hong R, et al. Acoustic radiation force impulse elastography for the non-invasive evaluation of hepatic fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease patients: a systematic review & meta-analysis[J]. PLoS One, 2015, 10(7):e0127782.
- [9] Deffieux T, Gennisson JL, Bousquet L, et al. Investigating liver stiffness and viscosity for fibrosis, steatosis and activity staging using shear wave elastography[J]. J Hepatol, 2015, 62(2):317-324.
- [10] Leung VY, Shen J, Wong VW, et al. Quantitative elastography of liver fibrosis and spleen stiffness in chronic hepatitis b carriers: comparison of shear-wave elastography and transient elastography with liver biopsy correlation[J]. Radiology, 2013, 269(3):910-918.
- [11] Lu Y, Wei J, Tang Y, et al. Evaluation of fatty liver fibrosis in rabbits using real-time shear wave elastography[J]. Exp Ther Med, 2014, 8(2):355-362.
- [12] Lu YP, Wei J, Xu LR, et al. Assessment of fibrosis during the development of fatty liver in rabbits using real-time shear-wave elastography[J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2014, 34(6):921-928.

(责任编辑:冉明会)