

超声弹性成像评价慢性肝纤维化研究进展

康馨丹, 陈卫刚, 程敏, 张迪, 杨奉天, 郑勇(石河子大学医学院第一附属医院 消化科, 新疆维吾尔自治区 石河子 832000)

摘要: 超声弹性成像是一种可对肝纤维化进行定量的无创性新技术, 本文基于国内外弹性成像技术的发展现状, 归纳了此项技术的应用范围、诊断价值、临界值确定和实际应用中的优缺点。近年来, 超声弹性成像发展迅速, 在肝纤维化诊断和评价研究方面取得了显著进展。这种无创性诊断方法首先在慢性丙型肝炎患者中得到应用, 并且正逐渐扩展至其他慢性肝病如非酒精性脂肪性肝病、慢性乙型肝炎和酒精性肝病等, 减少了对肝组织活检的需求。

关键词: 超声弹性成像; 肝纤维化; 肝脏活组织检查; 特征曲线下面积

Advances of evaluation on ultrasonic elastography in diagnosis of patients with chronic liver fibrosis

KANG Xin-dan, CHEN Wei-gang, CHENG Min, ZHANG Di, YANG Feng-tian, ZHENG Yong (*Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of College of Medicine of Shihezi University, Shihezi 832000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China*)

Abstract: Ultrasonic elastography is a new non-invasive technology to assess the degree of liver fibrosis by measuring liver stiffness. This article is based on the current development situation of elastography technology at home and abroad. We summarized the application of the technology scope, diagnostic value, different threshold level, advantages and disadvantages in practical application. Especially in recent years, ultrasonic elastography developed rapidly, which has made significant progress in diagnosis and evaluation of liver fibrosis. This method was initially applied and validated in chronic hepatitis C, and then used in other chronic liver diseases such as non-alcoholic fatty liver disease and chronic hepatitis B, so the need for liver biopsy decreased.

Key words: Ultrasonic elastography; Liver fibrosis; Liver biopsy; Area under receiver operating characteristic (AUROC)

肝纤维化是慢性肝病最重要的病理特征, 肝实质硬度增加是肝组织弹性成像诊断的病理基础。肝组织活检作为诊断肝纤维化的金标准, 要求样本长度15 mm以上, 每针16 g, 阅片者为经验丰富的病理专家, 且需结合临床症状和病因做出诊断。肝组织活检不仅受穿刺部位的局限, 而且易出现抽样误差, 还有可能出现并发症如疼痛、出血、气胸和血胸等^[1-3]。因此, 肝纤维化无创性诊断是目前临床医师的迫切需求, 弹性成像作为一种非侵入性检查方法应运而生。

弹性成像是一种以超声成像为基础, 通过检测肝脏硬度值(liver stiffness value, LSM)对肝纤维

化进行定量诊断的新技术。根据各组织不同的弹性系数所导致的对压力反应性形变的差异, 用计算机分析和处理超声仪器所收集到的某时间段内的各个片段信号, 对组织压迫前后反射的回波信号进行分析, 对形变差异进行计算和评估, 由此计算出变形的程度, 再以计算机彩色编码成像借助图像色彩的变化反映不同组织的硬度, 病灶区域内部的病理结构特点和组织的硬度具有较密切的关系。

肝纤维化程度按测量的弹性数值可分为5个等级: F0为无肝纤维化; F1为轻度肝纤维化; F2为中度肝纤维化; F3为重度肝纤维化; F4为肝硬化。病理检查亦分为5个等级: F0为正常肝组织; F1为汇管区发生纤维化且纤维化局限在窦周及小叶内; F2为汇管区周围发生纤维化, 形成纤维间隔, 小叶结构完整; F3为形成纤维间隔且小叶结构破坏; F4为

发生早期肝硬化。

自Ophir等^[4]1991年最早提出弹性成像这一概念以来,该技术得到了迅速的发展。FibroScan的检测范围是组织活检的100倍左右,检测结果的可靠性更高^[5-7]。此外,FibroScan还具备方便快捷和无辐射等优点,这是X线、CT及MRI无法比拟的。目前,FibroScan已在乳腺和甲状腺局灶性病变的鉴别以及肝脏纤维化的诊断中体现出了重要的价值,但在中国尚未得到广泛应用。

1 慢性肝病纤维化的弹性成像诊断与评估

1.1 非酒精性脂肪性肝病 非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种胰岛素抵抗和遗传易感性相关的代谢应激性肝损伤,是以肝细胞脂肪变和脂质蓄积为主要特征的临床病理综合征。NAFLD包括单纯性脂肪肝(simple fatty liver, SFL)、非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic fatty hepatitis, NASH)及其相关纤维化或肝硬化,脂肪累积可导致肝细胞的应激、炎症及凋亡,故NASH在西方国家被认为是NAFLD的一种严重类型,亦是慢性肝病的首因,在我国则仅次于病毒性肝病^[8]。Ergelen等^[8]对63例NASH患者进行多普勒超声和瞬时弹性成像的肝硬化评定后证实,多普勒超声在 $\geq F2$ 时最佳临界值 > 0.75 ,敏感性和特异性分别为78%和75%,受试者工作特征曲线下面积(area under receiver operating characteristic, AUROC)为0.9。而FibroScan在 $LSM \geq F2$ 时最佳临界值 > 9.8 kPa,敏感性和特异性分别为90%和91%,AUROC为0.95,FibroScan的准确性更高。沈峰^[9]以最大约登指数来判定肝纤维化的最佳临界值,指出 $LSM \geq F1$ 的临界值为5.45 kPa, $LSM \geq F2$ 的临界值为7.75 kPa, $LSM \geq F3$ 的临界值为8.65 kPa, $LSM \geq F4$ 的临界值为14.3 kPa,AUROC分别为0.750、0.764、0.734和0.951;其同时指出FibroScan在鉴别不同程度的NAFLD纤维化时具有较高的准确性,尤其在 LSM 为14.3 kPa时,诊断肝硬化的阳性似然比(positive likelihood ratio, PLR)接近10,提示可以确诊为NAFLD。还有相关报道^[10]指出脂肪肝对 LSM 有一定影响但差异无统计学意义,而肥胖($BMI > 30$ kg/m²)可能会对肝纤维化分级造成影响。目前,FibroScan技术在NAFLD中的研究开展较少,仍须更多的临床研究进行支持和完善。

1.2 慢性乙型肝炎 据世界卫生组织统计,全球约有2.4亿慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者。中国每13亿人中有1亿人携带乙型肝炎病毒

(hepatitis B virus, HBV),约占全球HBV携带者的1/3。中国作为一个乙型肝炎大国,加强对CHB患者的定期检查、规范治疗及定期随访具有重大临床意义。Chon等^[11]对CHB患者的Meta分析结果提示, LSM 在鉴别 $\geq F2$ 、 $\geq F3$ 及 $\geq F4$ 的临界值分别为7.9 kPa、8.8 kPa和11.7 kPa。李茂林^[12]通过 LSM 、APRI和肝组织活检等方法对75例CHB患者及25名志愿者进行肝硬化程度评估后发现, LSM 和APRI均可用于评估有无肝硬化。纤维化分级越高, LSM 和APRI指数越高,且APRI指数与 LSM 呈正相关,相关系数 $r = 0.781$ 。沈峰^[8]提出 LSM 鉴别CHB纤维化F1至F4期的最佳临界值分别为8.15 kPa、9.15 kPa、10.6 kPa及10.85 kPa。敏感性与特异性之和取最大值时, $\geq F2$ 和 $F4$ 的 LSM 值分别是7.2 kPa和11.0 kPa,当取准确率最大值时,二者分别为7.2 kPa和18.2 kPa。Lee等^[13]结合 LSM 、血清结合珠蛋白、载脂蛋白 $\alpha 1$ 和 $\alpha 2$ 巨球蛋白水平建立了一种HALF指标,用于评估乙型肝炎纤维化,并将诊断准确率从87.7%提高至91.5%,使47.1%的患者免于肝组织活检。Wong等^[14]研究发现,联合应用FibroScan和Forns可提高对进展期肝纤维化($\geq F3$)诊断的准确率。刘伟^[15]将AUROC曲线上敏感性与特异性之和的最大值选定为临界点值,得出对不同纤维化分期($F1 \sim F4$)诊断的临界值分别为9.8 kPa、10.5 kPa、12.3 kPa和14.8 kPa,AUROC分别为0.724、0.832、0.836和0.798,敏感度分别为75.0%、73.8%、83.3%和76.6%,特异度分别为69.9%、87.2%、66.7%和77.3%。FibroScan在发达国家主要应用于诊断和研究丙型肝炎导致的肝纤维化,基于中国的基本国情,已将FibroScan技术用于诊断乙型肝炎导致的肝纤维化中,并获得了令人满意的效果。

1.3 慢性丙型肝炎 丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染者在全球已达1.8亿,约10%~20%的患者最终进展为肝硬化和肝癌,在西方国家是肝移植的适应证。FibroScan在西方率先用于慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)的诊断, LSM 与丙型肝炎肝纤维化有良好的相关性,这使得FibroScan对诊断CHC引起的肝纤维化具有较高的灵敏性和特异性。Ziol等^[16]对327例丙型肝炎患者同时进行肝组织活检和FibroScan检查,对 LSM 的评价效能进行评估。 LSM 与纤维化程度具有相关性,相关系数 $r = 0.55$ 。 $F2 \sim F4$ 期 LSM 的AUROC分别为0.79、0.91和0.97,肝组织活检的AUROC分别为0.81、0.95和0.99, $\geq F2$ 和 $F4$ 的最佳硬度测定值分别为8.7 kPa和14.5 kPa,由此可见瞬时弹性成像可

作为一种非侵入性检查方法来检测CHC患者的肝纤维化或肝硬化程度。Castéra等^[17]对183例CHC患者进行肝纤维化评估, F2~F4期的LSM临界值分别为7.1 kPa、9.5 kPa和12.5 kPa。FibroScan、FibroTest和APRI的AUROC值在LSM \geq F2时分别为0.83、0.85和0.78; LSM \geq F3时分别为0.90、0.90和0.84; LSM \geq F4时分别为0.95、0.87和0.83。结合FibroScan和FibroTest检查, F2~F4期的AUROC分别为0.88、0.95和0.95, 肝组织活检的AUROC分别为0.84、0.95和0.94。说明联合FibroScan和FibroTest对肝纤维化的评估效果可与肝组织活检相媲美, 在一定程度上可以避免肝组织活检。

Bedossa等^[18]则坚持认为在CHC肝纤维化的评估中, 肝组织活检仍是“金标准”, 但肝纤维化的非均质性及操作者的主观意识对肝组织活检结果的准确性具有一定的影响。由于肝组织活检是独立评估每个活检标本, 标本的长度决定了结果的参考价值, 15 mm的活检标本变异系数为55%, 25 mm的活检标本变异系数为45%。这项研究表明, 实现肝纤维化程度的评估与半定量, 组织标本长度至少需25 mm, 因此在肝组织活检中抽样误差是对肝纤维化程度分级的重要限制条件。Lupsor Platon等^[19]在研究中指出, F1~F4期的LSM值分别为5.3 kPa、7.4 kPa、9.1 kPa和13.2 kPa, AUROC分别为0.879、0.889、0.941和0.970。Kettaneh等^[7]对935例丙型肝炎肝硬化患者的前瞻性研究中指出, FibroScan检测的准确率与患者的年龄和肥胖程度成反比。Feier等^[20]发现可通过LSM联合丙氨酸氨基转移酶和甲胎蛋白区分丙型肝炎引起的肝硬化和肝癌。大量临床研究表明, FibroScan在丙型肝炎肝纤维化的诊断中有广泛的应用, 若联合其他非侵入性检查如FibroTest, 可加大对肝纤维化诊断的精准性, 在一定程度上可避免肝组织活检。

1.4 酒精性肝炎 酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)是长期大量饮酒导致的肝脏疾病, 最初表现为脂肪肝, 继而可发展成酒精性肝炎和肝硬化, 严重酗酒时可诱发广泛的肝细胞坏死甚至肝衰竭。2010年中华医学会肝病学分会将ALD的临床分型分为轻症ALD、酒精性脂肪肝、酒精性肝炎和酒精性肝硬化^[21]。Pavlov等^[22]在对酒精性肝病的研究中运用FibroScan对肝纤维化进行分级, 确定临界值区分肝纤维化的4个阶段: ① \geq F1期, LSM为5.9 kPa, 敏感性为83%, 特异性为88%, AUROC为0.8; ② \geq F2期, LSM约为7.5 kPa; 敏感性为94%, 特异性为89%, 阳性似然比(LR+)为

8.2, 阴性似然比(LR-)为0.07; ③ \geq F3期, LSM约为9.5 kPa, 敏感性为92%, 特异性为70%, LR+为3.1, LR-为0.11; ④ $>$ F4期, LSM为12.5 kPa, 敏感性为95%, 特异性为71%, LR+为3.3, LR-为0.07。该研究再次表明瞬时弹性成像可能有助于排除肝硬化的存在, 在一定程度上可避免肝组织活检。Gelsi等^[23]在对酒精性肝病患者的研究中发现, 随着干预时间的增加, LSM有一定程度的下降, 如果病情复发, LSM会再次升高, 因此FibroScan可作为评估酒精滥用和预后的一种方法。Nguyen-Khac等^[24]在对无症状的酒精性肝硬化的研究中发现, FibroScan在F1~F4期的AUROC值分别是0.84、0.91、0.90和0.92, LSM值分别为5.9 kPa、7.8 kPa、11 kPa和19.5 kPa。因此, 在酒精性肝硬化严重酗酒患者中, FibroScan对肝硬化的评估可在一定程度上和肝组织活检相媲美。FibroScan对酒精性肝炎肝纤维化分级评估的研究文献较少, 拟议的不同阶段肝纤维化临界值可用于临床实践, 但因这些值是报道的最常见临界值, 还未在临床上得到充分验证, 应用时需谨慎小心。

1.5 在其他肝病中的应用 Sharma等^[25]通过FibroScan鉴别59例急性重症肝炎(acute severe hepatitis, AH)患者和45例慢加急性肝衰竭(acute on chronic liver failure, ACLF)患者, 经过非侵入检查的多变量分析, 只有LSM可以区分二者, ACLF和AH的LSM值分别为(61 \pm 18) kPa和(15 \pm 6.4) kPa。Van Biervliet等^[26]对囊肿性纤维化患者进行回顾性分析后发现, 囊肿性纤维化LSM $>$ 14 kPa时, 有囊肿性纤维化肝病(cystic fibrosis liver disease, CFLD)表现, 而LSM为5.3 kPa的囊肿性纤维化患者中则无相关肝病表现。在预测CFLD时, LSM $>$ 6.8 kPa, 敏感性为91.5%, 特异性为91.7%, 阳性预测值为88.6%, 阴性预测值为86.9%, 但在对 $<$ 14岁的患者进展到CFLD的预测中, 阳性预测值可达91.7%, 阴性预测值可达98%。

Tsochatzis等^[27]对弹性成像诊断慢性肝病肝纤维化严重程度的准确性进行了Meta分析, 结果显示: 弹性成像对F4期的敏感性为83%, 特异性为89%, 而对F2期的敏感性为79%, 特异性为78%。Foucher等^[28]对711例慢性肝病患者进行的前瞻性研究表明, 瞬时弹性成像是一种对肝硬化诊断及严重程度评估的有效技术手段。LSM与纤维化程度的相关性系数 $r = 0.73$, F2~F4期的LSM值分别为7.2 kPa、12.5 kPa和17.6 kPa, AUROC值依次为0.80、0.90和0.96, 诊断肝硬化的阳性预测值和阴性预测值分别

为92%和91%。同时也提出了肝硬化并发症的硬度临界值,发生中重度食管静脉曲张的LSM临界值为27.5 kPa,发生Child-Pugh B~C的LSM临界值为37.5 kPa,当LSM达到49.1 kPa时既往出现腹水,肝细胞癌变的临界值为53.7 kPa,达到62.7 kPa则可出现食管破裂出血。另研究^[29-32]对FibroScan预测肝纤维化程度及门静脉高压的准确率进行相关研究后也得出相似的结论,再次证明FibroScan是一种快速、无创、客观的诊断方法。

LSM还可用于评估食管静脉曲张。曾祥华等^[33]通过FibroScan对396例CHB患者进行食管静脉曲张(esophageal varices, EVs)预测后发现,存在EVs(G1~G3)、中重度EVs(G2~G3)以及重度EVs(G3)阶段对应的LSM临界值分别为9.9 kPa、12.2 kPa和17.7 kPa,对应的AUROC分别为0.765、0.884和0.837。该研究同时表明EVs与LSM的相关性最高,与年龄和ALT不具相关性。中度与重度EVs间LSM值差异无统计学意义,而APRI与纤维化分期显著相关。APRI虽可预测EVs的发生,但无EVs与轻度EVs的APRI差异无统计学意义,LSM联合APRI指数可在一定程度上提高诊断价值,AUROC分别为0.764、0.888和0.855。Pilette等^[34]在对207例慢性肝病患者的研究中指出,可通过多普勒超声和生物化学指标(凝血酶原、 γ 球蛋白和血小板等)来评估慢性肝病和肝硬化患者的食管静脉曲张,并用来作为上消化道静脉破裂出血一级预防的检查。因此,弹性成像作为一种非侵入性诊断方法,有助于初步筛选出需内镜确诊EVs的CHB患者,但不可替代消化内镜。

另有相关报道^[35]指出,对胆汁淤积性肝硬化造成的消化道出血的患者进行血小板检查后,其阳性预测值为67%,预测静脉曲张及食管破裂出血的准确性不及FibroScan。FibroScan已逐渐开始用于临床诊断各种肝病,但LSM值仍未明确,尚需大量临床数据来验证其诊断价值。

2 弹性成像技术的局限及与其他无创监测纤维化技术的比较

不同研究者得出的临界LSM值不完全统一,其原因在于:研究显示LSM在最高阈值时,通过FibroScan诊断肝硬化的敏感性和特异性均处于较高水平,但仅凭借AUROC值并不能完全体现诊断价值。

当阳性似然比 > 10 时,可为肝纤维化的诊断提供足够的阳性证据,而阴性似然比 < 0.1 时,则有利于排除该病,均可避免肝纤维化的误诊以及进展

性肝纤维化和肝硬化的漏诊。阳性似然比及阴性似然比均未达到诊断认可的数值时(阳性似然比 > 10 及阴性似然比 < 0.1),不同受试者的LSM值存有差异,这种差异来源于:①研究对象存在差异。②诊断结果评估方法存在差异,如Ziol等^[16]和Castéra等^[17]选择敏感性和特异性的总和最大化,而Foucher等^[28]则选择阳性预测值,强调特异性。③是否合并肝脏脂肪变对LSM值有影响。Chon等^[11]研究未对肝脏脂肪变进行分层,而沈峰^[9]则纳入了更多的CHB合并肝脂肪变的患者,二者的研究结果有一定的差异。沈峰通过试验亦表明肝脂肪变及皮下至肝包膜距离对于轻中度纤维化有正向影响,但对肝硬化LSM值则有负向影响。④性别、肝功能及操作主观性等存在差异。Lupsor Platon等^[19]对1202例丙型肝炎患者进行肝硬化分级评估,其中女性和BMI高组可影响FibroScan评估的准确性,同时当ALT大于正常值的2.5倍时,也会影响肝纤维化分级,导致结果偏高,并最终产生假阳性结果。Castéra等^[36]也得出了相似的结论,并认为操作者会对结果造成一定的影响。Mueller等^[37]在对酒精性肝病患者的评估中发现,AST < 100 U/L时可显著提高FibroScan的准确性。⑤FibroScan探头存在差异。当皮下脂肪较厚时,用M型探头的失败率较大,更换XL型探头可减少失败率,但LSM值可能会受影响。⑥不同病因引起的肝硬化其LSM值存在差异。与NAFLD患者相比,病毒性肝炎患者在纤维化早期阶段即可出现较大范围的局部纤维化。与丙型肝炎病毒感染者相比,乙型肝炎病毒感染者的肝脏组织胶原蛋较少,炎症反应较严重,但丙型肝炎病毒感染者的纤维化总量更多,且肝硬化多以结节的方式出现。这可能是导致丙型肝炎肝硬化患者LSM值高于乙型肝炎肝硬化患者LSM值的原因之一。

综上所述,患者的自身情况(年龄、ALT水平及脂肪变性程度)、操作者的再现性以及机器探头的型号等均会对诊断结果造成影响,并且各期肝纤维化的LSM临界值有一定重叠,具体界限尚不准确。因此,LSM临界值在慢性肝病肝纤维化诊断中的真实有效性尚有待考证。

肝组织活检及电子胃镜属于有创检查手段,不适合病情动态变化的长期监测,因此探寻无创客观的量化指标对肝纤维化和门静脉高压的评估具有重要的意义。FibroScan的可重复性好,易操作,不易受操作者的主观影响^[34],比组织活检更适合病情的随访和疗效的监测。FibroScan还能够动态监测肝纤维化的变化过程,为治疗策略的制定及调整提

供更加详细的预测信息及证据,更容易得到医生和患者的认可。一些间接诊断肝硬化的指标(AST、ALT、血小板计数及凝血酶原指数等)的准确性均不及FibroScan^[35,38],难以用于临床诊疗。由此可见肝硬度测量能够早期发现肝硬化和评估肝病预后,若联合血清学结果,可在一定程度上避免行肝组织活检。

3 弹性成像技术的应用前景和展望

FibroScan具有良好的经济性、无创性及再现性^[39,40],其应用前景较好,但对肝纤维化程度诊断的研究还需大量的临床数据支持以确立统一的分期标准,同时需要明确不同病因对分期标准的影响。此外,还需探寻FibroScan与血清学检查等其他指标的联合应用,提高对纤维化分期和食管静脉曲张分级诊断的准确率,以便尽早发现并进行干预,延缓或防止病情进一步恶化。虽然现阶段的无创诊断技术尚不能完全替代肝组织活检病理检查和消化内镜,但联合应用多项无创性检查手段已能够对肝纤维化程度进行系统的评价,因此FibroScan在未来肝纤维化的诊断中将扮演重要的角色,是肝组织无创检查的发展趋势。

参考文献

- [1] Poynard T, Ratziu V, Bedossa P. Appropriateness of liver biopsy[J]. *Can J Gastroenterol*,2000,14(6):543-548.
- [2] Saadeh S, Cammel G, Carey W D, et al. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C[J]. *Hepatology*,2001,33(1):196-200.
- [3] 尚瑞莲,孙自勤,贾爱芹,等.超声内镜引导下硬化剂注射对食管静脉曲张套扎术后残留曲张静脉及穿通支静脉曲张治疗的观察[J]. *解放军医学杂志*,2014,39(7):572-575.
- [4] Ophir J, Céspedes I, Ponnekanti H, et al. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues[J]. *Ultrason Imaging*,1991,13(2):111-134.
- [5] Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy[C]. *N Engl J Med*,2001,344(7):495-500.
- [6] Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography[J]. *J Hepatol*,2008,48(5):835-847.
- [7] Kettaneh A, Marcellin P, Douvin C, et al. Features associated with success rate and performance of FibroScan measurements for the diagnosis of cirrhosis in HCV patients: a prospective study of 935 patients[J]. *J Hepatol*,2007,46(4):628-634.
- [8] Ergelen R, Yilmaz Y, Asedov R, et al. Comparison of Doppler ultrasound and transient elastography in the diagnosis of significant fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Abdom Radiol (NY)*,2016,41(8):1505-1510.
- [9] 沈峰. FibroScan联合CK-18评估脂肪性肝病的全国多中心临床研究[D]. 上海交通大学,2014.
- [10] WANG Y, ZENG Y, LIN C, et al. Hypertension and Nonalcoholic Fatty Liver Disease Proven by Transient Elastography[J]. *Hepatol Res*,2016,doi: 10.1111/hepr.12688. [Epub ahead of print].
- [11] Chon YE, Choi EH, Song KJ, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B, a meta-analysis[J]. *Plos One*,2012,7(9):e44930.
- [12] 李茂林. APRI指数对乙肝患者肝脏纤维化程度的评估价值及其与FibroScan检查的相关性[J]. *海南医学院学报*,2016,22(3):250-253.
- [13] Lee HJ, Seo YS, Kim DJ, et al. Application of the HALF index obviates the need for liver biopsy in half of all patients with chronic hepatitis B[J]. *J Gastroenterol Hepatol*,2011,26(6):987-995.
- [14] WONG GL, WONG VW, CHOI PC, et al. Development of a non-invasive algorithm with transient elastography (Fibroscan) and serum test formula for advanced liver fibrosis in chronic hepatitis B[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2010,31(10):1095-1103.
- [15] 刘伟. 慢性乙型肝炎疾病进展中瞬时弹性波检测的意义及其影响因素[D]. 山东大学,2014.
- [16] Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement: a prospective multicentre study in patients with chronic hepatitis C[J]. *Hepatology*,2005,41(1):48-54.
- [17] Castéra L, Vergniol J, Foucher J, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C[J]. *Gastroenterology*,2005,128(2):343-350.
- [18] Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C[J]. *Hepatology*,2003,38(6):1449-1457.
- [19] Lupsor Platon M, Stefanescu H, Feier D, et al. Performance of unidimensional transient elastography in staging chronic hepatitis C. Results from a cohort of 1,202 biopsied patients from one single center[J]. *J Gastrointest Liver Dis*,2013,22(2):157-166.
- [20] Feier D, Lupsor Platon M, Stefanescu H, et al. Transient elastography for the detection of hepatocellular carcinoma in viral C liver cirrhosis. Is there something else than increased liver stiffness?[J]. *J Gastrointest Liver Dis*,2013,22(3):283-289.
- [21] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 酒精性肝病诊疗指南[J]. *临床肝胆病杂志*,2010,26(3):229-232.
- [22] Pavlov CS, Casazza G, Nikolova D, et al. Transient elastography for diagnosis of stages of hepatic fibrosis and cirrhosis in people with alcoholic liver disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*,2015,1:CD010542.
- [23] Gelsi E, Dainese R, Truchi R, et al. Effect of detoxification on liver stiffness assessed by Fibroscan in alcoholic patients[J]. *Alcohol Clin Exp Res*,2011,35(3):566-570.
- [24] Nguyen-Khac E, Chatelain D, Tramier B, et al. Assessment of asymptomatic liver fibrosis in alcoholic patients using fibroscan: prospective comparison with seven non-invasive laboratory tests[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2008,28(10):1188-1198.
- [25] Sharma P, Bansal R, Matin A, et al. Role of transient elastography (Fibroscan) in differentiating severe acute hepatitis and acute on chronic liver failure[J]. *J Clin Exp Hepatol*,2015,5(4):303-309.
- [26] Van Biervliet S, Verdier H, Vande Velde S, et al. Longitudinal transient elastography measurements used in follow-up for patients with cystic fibrosis[J]. *Ultrasound Med Biol*,2016,42(4):848-854.
- [27] Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, et al. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy[J]. *J Hepatol*,2011,54(4):650-659.
- [28] Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study[J]. *J*

- Gut,2006,55(3):403-408.
- [29] Thurnheer MC, Schulz TR, Nguyen T, et al. Regional challenges: evaluation of a hepatitis outreach programme using transient elastography (FibroScan) in Victoria[J]. Intern Med J,2016,46(3):273-281.
- [30] 程全安, 周玲, 张晓慧. 实时超声弹性成像诊断肝纤维化的价值[J]. 中国社区医师,2016,32(5):128-129.
- [31] Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis[J]. Ultrasound Med Biol,2003,29(12):1705-1713.
- [32] Bureau C, Metivier S, Peron JM, et al. Transient elastography accurately predicts presence of significant portal hypertension in patients with chronic liver disease[J]. Aliment Pharmacol Ther,2008,27(12):1261-1268.
- [33] 曾祥华, 方呈祥, 王宇明. FibroScan评估慢性乙型肝炎患者食管静脉曲张的效能分析[J]. 解放军医学杂志,2016,41(2):144-148.
- [34] Pilette C, Oberti F, Aubé C, et al. Non-invasive diagnosis of esophageal varices in chronic liver diseases[J]. J Hepatol,1999,31(5):867-873.
- [35] Boursier J, Konate A, Guilly M, et al. Learning curve and interobserver reproducibility evaluation of liver stiffness measurement by transient elastography[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol,2008,20(7):693-701.
- [36] Imbert-Bismut F, Ratzu V, Pieroni L, et al. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study[J]. Lancet,2001,357(9262):1069-1075.
- [37] Castéra L, Foucher J, Bernard PH, et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations[J]. Hepatology,2010,51(3):828-835.
- [38] Mueller S, Millonig G, Sarovska L, et al. Increased liver stiffness in alcoholic liver disease: differentiating fibrosis from steatohepatitis[J]. World J Gastroenterol,2010,16(8):966-972.
- [39] 韩萍, 纪冬, 张健, 等. 瞬时弹性成像检测对肝硬化腹水的预测作用研究[J]. 解放军医学杂志,2011,36(11):1143-1144.
- [40] 刘玲峰, 陆海英, 于岩岩, 等. FibroScan检测与超声检查对肝纤维化程度诊断价值的对比分析[J]. 临床肝胆病杂志,2014,30(10):1045-1049.

收稿日期: 2016-06-29

康馨丹, 陈卫刚, 程敏, 等. 超声弹性成像评价慢性肝纤维化研究进展[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2016,8(4):11-16.

• 读者 • 作者 • 编者 •

《中国肝脏病杂志(电子版)》表格规范

文内表格的设置应有助于简洁、明了、直观地表达结果。若表中的内容简单, 仅少数几个统计数字, 用简洁文字可表达清楚的, 可删去表格, 选用文字描述; 若文字叙述冗长繁琐, 而用表格表达便于理解, 则建议作者选用表格。表、图、文字描述三者之间应无重复。

表格设计的基本原则是重点突出、简单明了, 主谓分明、层次清楚, 结构完整、有自明性。自明性即只看表, 不阅读正文, 即可理解统计或对比的意义。

表格一律采用三线表, 即以表顶线、表头线、表底线3条横线为基本线条构架的表。每个表均应有序号和表题, 居中排印在表的上方。表的序号一律用阿拉伯数字。全文只有一个表时, 表序号为“表1”。表题说明表的内容, 应简明扼要, 突出中心。

表头由主语横标目和谓语纵标目组成, 表明表格内的项目。所谓主语、谓语, 是根据表格所要表达的内容划分的。被研究的事物主要标志, 或者说是分组标志, 一般作为主语; 而各类统计指标, 一般作为谓语。主语一般安排在表的左侧, 谓语一般安排在表的右侧。尽量避免主谓语倒置, 影响表格的表达效果。

本刊编辑部