

# 瞬时弹性成像在肝纤维化诊断中的应用研究进展

朱璐, 杨君茹, 何玲玲, 魏红山 (首都医科大学附属北京地坛医院 消化内科, 北京 100015)

**摘要:** 瞬时弹性成像 (transient elastography, TE) 是一种基于超声测量肝脏硬度来定量评估肝纤维化的无创技术。慢性肝病 (chronic liver disease, CLD) 患者肝纤维化可发展为肝硬化、肝癌甚至死亡, 而评估肝纤维化是CLD诊疗的重要部分, 以便对其进行预测、分层治疗和监测。近年来TE在CLD患者肝纤维化诊断中取得了一定进展, 本文对TE在CLD诊断领域的应用现状进行综述。

**关键词:** 瞬时弹性成像; 肝纤维化; 慢性肝病; 诊断

## Advances on the application of transient elastography in the diagnosis of liver fibrosis

Zhu Lu, Yang Junru, He Lingling, Wei Hongshan (Department of Gastroenterology, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

**Abstract:** Transient elastography (TE) is a non-invasive technique for quantitative evaluation of liver fibrosis based on ultrasound measurement of liver stiffness. Liver fibrosis in patients with chronic liver disease (CLD) can progress to cirrhosis, liver cancer and even death, and the assessment of liver fibrosis is an essential part of the evaluation of patient with CLD in order to prognosticate, stratify therapeutic and surveillance strategies. In recent years, some progresses have been made in the clinical application of TE in the diagnosis of liver fibrosis in patients with CLD. Therefore, this paper reviewed the application status of TE in the diagnosis of CLD.

**Key words:** Transient elastography; Liver fibrosis; Chronic liver disease; Diagnosis

## 1 前言

慢性肝病 (chronic liver disease, CLD) 是全球重要的公共卫生问题之一<sup>[1]</sup>, 肝病每年导致全球约200万人死亡, 其中100万人死于肝硬化并发症, 100万人死于病毒性肝炎和肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC), 肝硬化及肝癌死亡人数共占全球所有死亡人数的3.5%<sup>[2]</sup>。CLD肝纤维化程度可预测发展为肝脏相关疾病和死亡的可能性, 因此, 评估肝纤维化是评估CLD患者病情的重要部分, 目前CLD临床试验已将其作为关键替代终点, 从而加快了有效药物治疗的批准。肝组织活检是肝纤维化的直接测量方法, 因具有侵入而限制了其应用, 且目

前基于组织病理学的纤维化分期系统仅为半定量测量, 可能对纤维化随时间的细微变化不敏感, 因此非侵入性检查包括基于血液的生物标志物和成像技术成为常规临床实践中的首选, 但该方法需排除混杂因素, 特别是显著的肝脏和全身炎症<sup>[3]</sup>。目前决定肝组织硬度的因素虽不完全明确, 但与细胞外基质、间质压力、血流和潜在的组织结构等一系列因素有关<sup>[4]</sup>。因此, CLD患者的肝纤维化成分 (胶原蛋白) 异常增加, 使得组织硬度的测量可作为纤维化程度的替代<sup>[5]</sup>, 这为临床工作中无创评估肝纤维化程度带来前景。

瞬时弹性成像 (transient elastography, TE) 是一种通过超声测量肝脏硬度来定量评估肝纤维化的无创技术<sup>[6]</sup>, 最早于2003年被应用于测量肝硬度以评估肝纤维化程度<sup>[1]</sup>。2013年, FibroScan (法国Echosens公司) 获得美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 的批准, 此后迅速

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2023.03.003

基金项目: 北京市自然科学基金项目 (7202071); 首都临床特色应用研究专项基金 (Z181100001718084); 北京市医院管理局消化医疗协同发展中心项目 (XXZ0404), 中医药现代化研究 (2018YFC1705700); 国家自然科学基金项目 (82170541)

通讯作者: 魏红山 Email: drwei@ccmu.edu.cn

被引入美国不同中心<sup>[7]</sup>。TE基本原理是波通过同质组织的传播速度与其弹性呈正比，弹性与肝纤维化程度相关<sup>[8]</sup>。简而言之，TE由安装在振动器轴上的超声换能器组成，该换能器产生轻微振幅和低频（50 Hz）振动，从而诱发通过肝脏传播的弹性剪切波，脉冲回波超声跟踪剪切波的传播并测量其速度，该速度与肝组织硬度有关，且据报道纤维化肝脏中的弹性波速度较正常肝脏更快<sup>[9]</sup>。TE检查仅需几分钟，大多数患者耐受较好，检查经肋间间隙在肝右叶进行，患者行背侧卧位，右臂最大外展，操作者在时间运动超声图像的辅助下，将探头定位在至少6 cm厚且无大血管结构和胆囊的肝脏部分，按下探头按钮开始测量，通常应该进行10次有效测量，10个有效测量值的中值即为肝脏弹性值<sup>[1]</sup>。TE具有准确性、安全性、廉价性、快速性和广泛适用性，目前已在临床广泛应用<sup>[10]</sup>，本文主要对TE在CLD进展为肝纤维化领域中的临床应用相关文献进行综述。

## 2 TE在CLD领域的临床应用

### 2.1 TE在肝损伤及肝纤维化诊断中的应用

2.1.1 慢性病毒性肝炎 病毒感染是全球肝炎的主要原因<sup>[11]</sup>。全世界有超过2.4亿乙型肝炎病毒（hepatitis B virus, HBV）感染者，在未经治疗的慢性HBV感染个体中，15%~40%可发展为肝硬化，这可能导致肝衰竭和肝癌<sup>[12]</sup>。TE对慢性乙型肝炎（chronic

hepatitis B, CHB）相关纤维化具有良好的诊断效能（表1）<sup>[13]</sup>。一项Meta分析共纳入81项研究，其中29项关于TE，结果提示声辐射力脉冲、TE和磁共振弹性成像（magnetic resonance elastography, MRE）等成像技术诊断显著性纤维化的受试者工作特征（receiver operator characteristic, ROC）曲线下面积分别为0.89、0.83（表1）和0.97，诊断效能优于天门冬氨酸氨基转移酶-血小板比率指数（aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index, APRI）和基于4因子的纤维化指数（fibrosis index based on the 4 factors, FIB-4），这5种方法的诊断准确性均较好；成像技术，特别是MRE，在准确预测HBV相关显著纤维化方面具有显著优势，但因其检查费用较高，且需更多的操作员培训和专业背景知识，因此目前应用并不广泛<sup>[14]</sup>。而TE已被广泛用于评估，并在预测肝硬化方面有良好表现，是评估中等收入国家人群肝纤维化最适用的手段<sup>[15]</sup>。此外，与肝组织活检相比，TE能从更大部分的肝脏组织中获取信息，因此采样错误风险显著降低，但TE诊断中度肝纤维化的效能一般，其ROC曲线下面积在5种方法中排名居中，且病态肥胖（体重指数> 30 kg/m<sup>2</sup>）、狭窄的肋间间隙和食物摄入可能会降低纤维扫描的准确性<sup>[14,16]</sup>。近年来，TE开始用于HBV患者抗病毒治疗期间的肝纤维化监测。一项研究共纳入534例接受以替比夫定为基础治疗的乙型肝炎病毒e抗原阳

表1 TE评估各类CLD肝纤维化程度准确率总结表

疾病类型	文献类型	纳入研究(项)	总受试者(例)	作者	发表时间(年)	≥ F2							F4							文献序号
						纳入研究(项)	例数	截断值(kPa)	特异性	敏感性	ROC曲线下面积	汇总准确率	纳入研究(项)	例数	截断值	特异性	敏感性	ROC曲线下面积	汇总准确率	
慢性乙型肝炎	Meta分析	44	-	Qi等	2018	35	6202	7.25	0.81	0.78	0.86	-	41	7205	12.4	0.87	0.84	0.92	-	[13]
慢性乙型肝炎	Meta分析	29	5035	Xu等	2019	-	-	-	0.82	0.72	0.83	-	-	-	-	-	-	-	-	[14]
HIV-HCV	Meta分析	6	756	Njei等	2016	-	-	-	0.64	0.97	-	0.88	-	-	-	0.87	0.9	-	0.94	[21]
慢性丙型肝炎	Meta分析	8	-	Mattos等	2017	-	-	-	0.67	0.67	-	-	-	-	-	0.9	0.84	-	-	[22]
NAFLD	临床试验	-	307	Kumar等	2013	-	-	7	0.78	0.77	0.85	-	-	-	11.8	0.88	0.9	0.96	-	[30]
NAFLD	临床试验	-	291	Cassinotto等	2016	-	-	6.2	-	-	0.86	-	-	-	9.5	-	-	0.87	-	[31]
NAFLD	Meta分析	11	1753	Jiang等	2018	-	-	-	0.8	0.77	0.85	-	-	-	-	0.91	0.9	0.96	-	[35]
ALD	Meta分析	10	1026	Nguyen-Khac等	2018	-	-	9	0.77	0.78	0.86	0.77	-	-	18.6	0.85	0.84	0.91	0.84	[46]
PBC	临床试验	-	45	Friedrich-Rust等	2010	-	-	-	-	-	0.80	-	-	-	-	-	-	0.95	-	[48]

注：“-”表示该文献中无相关数据。

性初治患者,结果提示在接受治疗的CHB患者中,52周肝硬度较基线早期下降可能反映了肝脏炎症和纤维化的缓解,并预示着104周的纤维化消退<sup>[17]</sup>。亚临床肝硬化(subclinical cirrhosis, SCC)被定义为非临床肝硬化但肝脏硬度测定(liver stiffness measurement, LSM)值 $\geq 13$  kPa的CHB患者,这些患者发生HCC的风险增加,TE可识别SCC从而发现高风险HCC患者。一项研究纳入2876例无临床肝硬化的CHB患者,均接受了TE检查,结果表明SCC组HCC患者的累积发病率显著高于非SCC组;且无论是否接受抗病毒治疗,SCC都与发生HCC的风险独立相关(未接受抗病毒治疗 $HR = 4.680$ ;接受抗病毒治疗 $HR = 3.344$ )<sup>[18]</sup>。

丙型肝炎是由丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)引起的以肝损伤为主的传染性疾病,75%~85% HCV急性感染者会发展为慢性HCV感染<sup>[19]</sup>,可导致慢性肝炎、肝纤维化,部分患者可发展为肝硬化甚至HCC,是严重威胁人民健康的公共卫生问题<sup>[20]</sup>。TE评估人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)-HCV合并感染者显著肝纤维化及肝硬化的能力较好(表1)<sup>[21]</sup>。在预测慢性丙型肝炎肝硬化方面,TE明显优于APRI(表1),一项共纳入8项研究的荟萃分析表明,TE和APRI诊断显著纤维化的优势比分别为11.70和8.56;关于肝硬化的预测,TE和APRI的诊断优势比分别为66.49和7.47<sup>[22]</sup>。LSM可预测HCV感染者在抗病毒治疗后的不良结果,治疗后 $LSM > 20$  kPa与失代偿期肝硬化的发展和多变量分析中的复合结果独立相关,效能甚至超出常规可用的临床预测指标<sup>[23]</sup>。纤维化水平传统上由组织学确定,且使用纤维化进展率估计预后,一项Meta分析提示使用基于TE的肝硬度进展率(liver stiffness progression rates, LSPR)作为纤维化进展率的替代方案,其预测HCV患者进展至肝硬化的时间一致,此分析纳入了27项研究,共报告了39组患者(5874例),大多数(约58%)患者同时感染HIV及HCV,基于TE与活检预估发生肝硬化时间分别为39年和38年,且男性和HIV与LSPR呈正相关,年龄与LSPR呈负相关<sup>[24]</sup>。在同时感染HCV和HIV患者中,肝脏并发症更为常见;此外,CHB患者发生HCC的风险( $RR = 1.10$ , 95%CI: 1.05~1.14)高于慢性丙型肝炎患者( $RR = 1.06$ , 95%CI: 1.04~1.08)<sup>[25]</sup>。TE也可用于评估直接抗病毒药物治疗慢性丙型肝炎患者的疗效<sup>[26]</sup>。Joung等<sup>[27]</sup>评估CGX抗纤维化作用的一项随机对照试验中,通过TE筛选了67例CLD患者,其中

大多数为病毒性肝炎患者,同时将治疗前后TE测量值的变化作为试验终点,结果提示CGX可能对改善肝纤维化具有药理作用,未来需更大样本量进一步研究。TE也可用于评估在公共医疗机构中使用通用直接抗病毒药物管理慢性丙型肝炎的分散护理效果<sup>[28]</sup>。

2.1.2 非酒精性脂肪性肝病 对于非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)患者,最新型号的TE可同时测量受控衰减参数和LSM,可作为肝脏脂肪变性及纤维化的一站式检查<sup>[29]</sup>。TE对不同阶段NAFLD患者肝纤维化的诊断效能良好,一项临床研究共纳入307例受试者,结果提示LSM对于诊断NAFLD具有良好效能(表1),在NAFLD患者中,LSM与纤维化显著相关( $r = 0.68$ ),且随着纤维化程度加重而逐渐增加;LSM排除晚期纤维化的阴性预测值为95%;对于晚期纤维化,LSM(ROC曲线下面积: 0.94)的诊断效能明显优于FIB-4(0.75)、B-ARD评分(0.68)、NAFLD纤维化评分(0.66)和APRI(0.60),且LSM是晚期纤维化的唯一独立预测因子(优势比: 1.47),在NAFLD肝硬化患者中,LSM与Child-Pugh评分( $r = 0.40$ ,  $P < 0.001$ )、血清胆红素( $r = 0.34$ ,  $P = 0.02$ )和食管静脉曲张分级( $r = 0.23$ ,  $P = 0.04$ )显著相关<sup>[30]</sup>。一项前瞻性研究入组291例NAFLD患者,结果提示TE(表1)诊断效能优于声辐射力脉冲;与肥胖相关的临床因素如体重指数 $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>、腰围 $\geq 102$  cm或壁厚增加,与TE测量LSM失败相关<sup>[31]</sup>。近期的一项研究纳入278例经活检证实的NAFLD患者,结果发现TE显示出很高的适用性(90%的NAFLD患者,根据Boursier标准选择,包括 $IQR/M < 30\%$ 或LSM中位数 $\leq 7.1$  kPa的病例)和准确性(ROC曲线下面积: 0.891),可预测 $\geq 3$ 期纤维化,对于所有测试的生物标志物,包括血小板计数、4型胶原蛋白7s、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)/丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、APRI、FIB-4指数、NAFLD纤维化评分、CA纤维化指数及FM-纤维指数,当与LSM结合使用时,用于预测 $\geq 3$ 期纤维化的ROC曲线下面积均增加,虽然TE对于NAFLD患者的适用性略有限制(90%),但同时使用某些生物标志物(尤其是FM-fibro、4型胶原蛋白7s和FIB-4)进行测量可大幅提高诊断准确性<sup>[32]</sup>。非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)患者进展为肝硬化的风险更高,识别NASH患者有重要意义,对18岁及

以上患者进行的一项横断面、多中心研究结果发现最具预测性的模型结合了LSM、受控衰减参数和AST,并命名为FAST(Fibroscan-AST)。在派生数据集中的性能令人满意(C-统计量为0.80, 95%CI: 0.76~0.85),FAST评分为临床试验或治疗提供了一种无创识别进行性NASH风险患者的有效方法<sup>[33]</sup>。一项荟萃分析纳入64篇文章,共13046例NAFLD受试者,其中显著纤维化、晚期纤维化(advanced fibrosis, AF)和肝硬化的总体平均患病率分别为45.0%、24.0%和9.4%,Fibroscan M检测AF的敏感性和特异性分别为0.87和0.79, Fibroscan M探头、XL探头诊断AF的ROC曲线下面积分别为0.88、0.85<sup>[34]</sup>。一项Meta分析结果提示TE能对NAFLD肝纤维化进行精确的非侵入性分期(表1)<sup>[35]</sup>。2型糖尿病是肝纤维化的危险因素,一项纳入705例患者的研究结果提示显著纤维化影响12.7%的患者,TE是筛查糖尿病患者纤维化的有效程序<sup>[36]</sup>。尽管NAFLD及其相关并发症发病率很高,但在多数个体中尚无有效治疗方法。近年来,TE也开始被用于评估各类药物对于NAFLD的疗效,如恩格列净对非2型糖尿病NAFLD患者肝脏脂肪变性和纤维化的影响<sup>[37]</sup>、合生元组合(益生菌和益生元)对NAFLD患者的肝脏脂肪含量或肝纤维化的影响<sup>[38]</sup>。阻塞性睡眠呼吸暂停与NAFLD的发展有关,伴有阻塞性睡眠呼吸暂停的患者持续气道正压通气(continuous positive airway pressure, C-PAP)对NAFLD的影响尚不清楚,近期一项探究在6个月内自动调整CPAP与亚治疗性CPAP治疗对NAFLD活动影响的研究中将TE测量值作为一项次要终点<sup>[39]</sup>。用于评估双醋瑞因在改善2型糖尿病和NAFLD患者肝纤维化和脂肪变性方面的功效<sup>[40]</sup>。TE还被用于评估对于经影像学证实的NAFLD患者,在有氧训练中加入全身振动运动在代谢特征和生活质量方面的有效性<sup>[41]</sup>;用于评估n-3长链多不饱和脂肪酸补充剂对超声诊断的NAFLD个体的影响<sup>[42]</sup>;评估二甲双胍联合饮食治疗对减少肝脂肪变性和纤维化的效果<sup>[43]</sup>。虽然有研究提示MRE在检测纤维化每个阶段的诊断准确性显著高于TE,但因成本较高和有限的可用性限制了其在实践中的应用<sup>[44]</sup>。

**2.1.3 酒精性肝病** 酒精性肝病(alcohol-related liver diseases, ALD)是全世界最普遍的CLD,ALD可从酒精性脂肪性肝病发展为以肝脏炎症为特征的酒精性脂肪性肝炎,慢性酒精性脂肪性肝炎最终会导致纤维化和肝硬化,在某些情况下会导致HCC<sup>[45]</sup>。TE对于ALD具有出色的诊断效能(表1),一项

荟萃分析结果表明AST和胆红素浓度对肝脏硬度有显著影响,较高的浓度与较高的肝脏硬度值相关( $P < 0.0001$ );无症状和非严重酒精性肝炎的组织学特征与肝脏硬度增加有关( $P < 0.0001$ ),AST浓度、胆红素浓度或两者都增加的患者其肝硬度临界值增加,提示在酒精相关性肝病中,TE对肝纤维化的评估应考虑到AST和胆红素浓度,从而使用专门调整过的肝硬度临界值来进行评估<sup>[46]</sup>。近期一项研究将其运用于筛选入组患者,并针对存在酒精依赖且伴肝硬度升高和(或)肝脂肪变性的患者,评估纳美芬在减少酒精摄入量方面的疗效及其对各种临床相关肝脏参数的后续影响<sup>[47]</sup>。

**2.1.4 自身免疫性肝病** 自身免疫性肝病包括自身免疫性肝炎、原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cholangitis, PBC)和原发性硬化性胆管炎。近期一项研究比较了PBC患者的TE、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、磁共振波谱成像和血清标志物的诊断效能,共纳入45例PBC患者,结果提示增强MRI和TE优于血清标志物,可用于评估PBC患者的肝纤维化(表1)<sup>[48]</sup>。也有研究将其用于评估苯扎贝特治疗原发性胆汁性胆管炎的治疗效果<sup>[49]</sup>。相较于MRE对于自身免疫性肝病的诊断价值研究,TE相关研究匮乏。

**2.2 预测CLD肝纤维化患者门静脉高压(portal hypertension, PHT)及静脉曲张风险** 目前门静脉压力诊断的金标准为漂浮导管所测得的肝静脉压力梯度(hepatic venous pressure gradient, HVP),因具有有创性而限制了其应用,探索可靠的非侵入性检查来预测门静脉压力具有重要的临床意义。基于TE的肝脏硬度值(transient elastography-based liver stiffness value, TE-LSV)已被用于评估具有临床意义的门脉高压(clinically significant portal hypertension, CSPH),CSPH的病因是决定TE-LSV的重要因素,使用TE诊断PHT前建议先明确病因<sup>[50]</sup>。意大利肝脏研究协会最新临床实践指南指出,LSM在10~15 kPa提示代偿性晚期慢性肝病(compensated advanced chronic liver disease, cACLD),但需进一步检查(如肝脏活检、上消化道内镜检查或HVP测量)来确认;以下情况的患者可避免内镜筛查:①获得持续病毒学应答前的病毒相关cACLD和(或)酒精相关cACLD患者,伴LSM < 25 kPa,血小板计数 > 110000/mm<sup>3</sup>;②NAFLD相关的cACLD患者:LSM < 30 kPa(M探针)且血小板计数 > 110000/mm<sup>3</sup>或LSM < 25 kPa(XL探针)且血小板计数 > 110000/mm<sup>3</sup>的肥胖患

者;以及 $\text{LSM} < 20 \text{ kPa}$ ,血小板计数 $> 150000/\text{mm}^3$ 的非肥胖患者;③ $\text{LSM} < 25 \text{ kPa}$ 且血小板计数 $> 110000/\text{mm}^3$ 的原发性硬化性胆管炎所致代偿性肝病,以及 $\text{LSM} < 20 \text{ kPa}$ 且血小板计数 $> 150000/\text{mm}^3$ 的代偿性PBC患者<sup>[51]</sup>。

一项荟萃分析纳入了包括910例患者的11项研究,结论提示对于慢性病毒性肝病患者,LSM为13.6 kPa左右的临界值能够有效排除CSPH。LSM为22 kPa左右的截止值能够有效确认CSPH<sup>[52]</sup>。一项Meta分析纳入9项研究共679例患者,提示TE-LSV在诊断ALD患者CSPH和严重PHT的最佳临界值分别为21.8 kPa和29.1 kPa,这两个临界值显示出良好的敏感性和适度的特异性<sup>[50]</sup>。若用作敏感筛选工具,有研究建议使用13.6~18 kPa的低截止值<sup>[53]</sup>。使用LSM可用于预测显著的PHT,一项前瞻性研究纳入220例患者,结论提示基线LSM在预测PHT进展、静脉曲张生长/发育和肝脏失代偿方面的性能(ROC曲线下面积)为0.744、0.638和0.929。以17 kPa、12 kPa和21.1 kPa作为临界值,阴性预测值分别为92%、94%和99%,基线 $\text{LSM} \geq 17 \text{ kPa}$ 且持续 $\geq 17 \text{ kPa}$ 患者具有更高的PHT进展风险<sup>[54]</sup>。LSM对于食管静脉曲张(esophageal varices, EV)的诊断及预测具有良好效能,然而多项Meta分析认为不同的肝硬化病因是导致各项研究异质性的原因之一<sup>[55,56]</sup>。临床上对于不同病因肝硬化,应采取相应的不同标准;一项研究评估了LSM、FIB-4、Forns指数和Lok评分预测EV的诊断价值,这项前瞻性研究包括65例HCV相关肝硬化患者,TE可在18.2 kPa的临界值诊断EV,相较于其他指标,对于中度及以上静脉曲张(2、3级)的预测,LSM显示出最高的准确度(80%),截断值为22.4 kPa,ROC曲线下面积为0.801,敏感性为84%,特异性为72%,阳性预测值为84%,阴性预测值为72%,且对于中度以上EV的诊断,将TE添加到其他每个诊断指标(血清纤维化评分)会增加其敏感性,而其特异性几乎没有降低<sup>[57]</sup>。一项包含548例患者的前瞻性随访研究结果提示与通用内镜筛查相比,接受肝脾硬度测量引导下静脉曲张筛查的肝硬化患者发生静脉曲张出血的风险同样较低,肝硬化患者首先进行肝脾硬度测量引导下静脉曲张筛查,可减少高达50%的上消化道内镜检查负担<sup>[58]</sup>。对于预测病毒性肝硬化患者的中度及以上EV,TE的汇总敏感性和特异性分别为0.82(95%CI: 0.74~0.89)和0.77(95%CI: 0.65~0.85)<sup>[59]</sup>。

由于TE在检测肝硬化患者EV时截断值在不同

研究中各不相同,并且它们间也存在显著异质性,可能与病因、地域等因素有关,TE目前尚无法提供高精度诊断,这些均限制了其在临床实践中的广泛使用,尚需更合理的方法或流程图来提高该技术的可操作性<sup>[55,56]</sup>。

**2.3 预测CLD肝纤维化患者HCC发展风险** 一项纳入711例CLD患者的前瞻性研究指出,LSM截断值为53.7 kPa时对HCC的阴性预测值 $> 90\%$ <sup>[60]</sup>;鉴于晚期肝纤维化和肝硬化是HCC发展的最重要危险因素,几项亚洲研究调查了TE预测HCC发展的临床作用<sup>[61-63]</sup>,一项对866例日本慢性丙型肝炎患者进行的大型前瞻性研究中<sup>[61]</sup>,TE值被选为HCC发展的独立危险因素之一,与 $\text{LSM} < 10 \text{ kPa}$ 的患者相比,TE值较高的患者出现HCC风险明显较高;TE在慢性乙型肝炎人群中的类似作用已在韩国患者的大型队列研究中得到证实;当分析具有随访TE值的患者时,HCC发展风险可根据TE值变化的模式而改变,提示了TE作为HCC发展风险估计的动态监测工具的潜在作用<sup>[62]</sup>。此外,一项前瞻性研究也证明了TE对预测528例HBeAg阴性CHB患者HCC发展的意义<sup>[63]</sup>。尽管TE和基于TE的模型预测HCC的性能优于其他非侵入性纤维化预测模型,如APRI、年龄-脾脏-血小板比率指数和FIB-4等<sup>[64]</sup>,但仍需在其他种族中得到验证<sup>[61-63]</sup>。一项研究示TE可预测组织学上晚期肝纤维化( $\geq \text{F3}$ )CHB患者的HCC发展风险<sup>[65]</sup>,TE值 $> 19 \text{ kPa}$ 的患者比TE值 $\leq 19 \text{ kPa}$ 的患者具有更高的HCC发展风险<sup>[1]</sup>。近期一项Meta分析纳入了62项队列研究(43817例患者),结果显示较高的基线LSM与HCC风险增加(8%)相关,基线LSM增加1 kPa,HCC合并RR为1.08(95%CI: 1.05~1.11),提示TE可能是一种用于风险分层和识别发生这些结果的高风险患者的新策略<sup>[25]</sup>。

### 3 展望

TE对于CLD患者(慢性病毒性肝炎、NAFLD、ALD、自身免疫性肝病)的肝纤维化具有出色的诊断价值,对于HCC具有良好的预测价值,且具备较好的预测肝硬化患者PHT及EV的能力。虽有研究提示TE诊断准确性劣于MRE,但由于TE具有安全性、廉价性、快速性和广泛适用性等优势,目前仍是临床应用更广泛的肝纤维化诊断影像技术;但目前对于TE诊断自身免疫性肝病纤维化的研究相对缺乏,且AST、胆红素浓度及肥胖等混杂因素会影响TE测量准确度,如何矫正混杂因素影响目前尚无较好的措施。TE在检测肝硬化患者EV时尚无法提供高精度诊断,需更多研究进行证实。

## 参考文献

- [1] JUNG K S, KIM S U. Clinical applications of transient elastography[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2012, 18(2): 163-173.
- [2] ASRANI S K, DEVARBHAVI H, EATON J, et al. Burden of liver diseases in the world[J]. *J Hepatol*, 2019, 70(1): 151-171.
- [3] LOOMBA R, ADAMS L A. Advances in non-invasive assessment of hepatic fibrosis[J]. *Gut*, 2020, 69(7): 1343-1352.
- [4] VENKATESH S K, EHMAN R L. Magnetic resonance elastography of liver[J]. *Magn Reson Imaging Clin N Am*, 2014, 22(3): 433-446.
- [5] ZHANG Y N, FOWLER K J, OZTURK A, et al. Liver fibrosis imaging: a clinical review of ultrasound and magnetic resonance elastography[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2020, 51(1): 25-42.
- [6] WONG V W, ADAMS L A, de LÉDINGHEN V, et al. Noninvasive biomarkers in NAFLD and NASH - current progress and future promise[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15(8): 461-478.
- [7] ZHANG X, WONG G L, WONG V W. Application of transient elastography in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2020, 26(2): 128-141.
- [8] YEH W C, LI P C, JENG Y M, et al. Elastic modulus measurements of human liver and correlation with pathology[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2002, 28(4): 467-474.
- [9] SANDRIN L, FOURQUET B, HASQUENOPH J M, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2003, 29(12): 1705-1713.
- [10] SCOTT D R, LEVY M T. Liver transient elastography (Fibroscan): a place in the management algorithms of chronic viral hepatitis[J]. *Antivir Ther*, 2010, 15(1): 1-11.
- [11] RAZAVI H. Global Epidemiology of viral hepatitis[J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2020, 49(2): 179-189.
- [12] TANG L S Y, COVERT E, WILSON E, et al. Chronic hepatitis B infection: a review[J]. *JAMA*, 2018, 319(17): 1802-1813.
- [13] QI X, AN M, WU T, et al. Transient elastography for significant liver fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B: a Meta-analysis[J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 2018: 3406789.
- [14] XU X Y, WANG W S, ZHANG Q M, et al. Performance of common imaging techniques serum biomarkers in assessing fibrosis in patients with chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis[J]. *World J Clin Cases*, 2019, 7(15): 2022-2037.
- [15] World Health Organization. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection 2015[EB/OL]. (2015-03-01)[2021-09-20] <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549059>.
- [16] KIM B K, KIM D Y, PARK J Y, et al. Validation of FIB-4 and comparison with other simple noninvasive indices for predicting liver fibrosis and cirrhosis in hepatitis B virus-infected patients[J]. *Liver Int*, 2010, 30(4): 546-553.
- [17] LIANG X, XIE Q, TAN D, et al. Interpretation of liver stiffness measurement-based approach for the monitoring of hepatitis B patients with antiviral therapy: a 2-year prospective study[J]. *J Viral Hepat*, 2018, 25(3): 296-305.
- [18] KIM M N, KIM S U, KIM B K, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients with transient elastography-defined subclinical cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2015, 61(6): 1851-1859.
- [19] CHEN S L, MORGAN T R. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection[J]. *Int J Med Sci*, 2006, 3(2): 47-52.
- [20] 中华预防医学会医院感染控制分会, 中华医学会感染病学分会, 中华预防医学会感染性疾病防控分会. 中国丙型肝炎病毒肝炎医院感染防控指南(2021年版)[J]. *中国感染控制杂志*, 2021, 20(6): 487-493.
- [21] NJEI B, MCCARTY T R, LUK J, et al. Use of transient elastography in patients with HIV-HCV coinfection: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 31(10): 1684-1693.
- [22] MATTOS A Z, MATTOS A A. Transient elastography vs. aspartate aminotransferase to platelet ratio index in hepatitis C: a Meta-analysis[J]. *Ann Hepatol*, 2017, 16(3): 349-357.
- [23] VUTTIEN P, KIM N J, MOON A M, et al. Fibroscan liver stiffness after anti-viral treatment for hepatitis C is independently associated with adverse outcomes[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2020, 52(11-12): 1717-1727.
- [24] ERMAN A, SATHYA A, NAM A, et al. Estimating chronic hepatitis C prognosis using transient elastography-based liver stiffness: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Viral Hepat*, 2018, 25(5): 502-513.
- [25] SHEN Y, WU S D, WU L, et al. The prognostic role of liver stiffness in patients with chronic liver disease: a systematic review and dose-response meta-analysis[J]. *Hepatol Int*, 2019, 13(5): 560-572.
- [26] EBID A I M, AHMED O A, AGWA S H, et al. Impact of IL28B gene polymorphism on efficacy and safety of direct acting antivirals in hepatitis C Egyptian patients[J]. *Int J Clin Pharm*, 2020, 42(4): 1207-1216.
- [27] JOUNG J Y, KIM H G, LEE J S, et al. Anti-hepatofibrotic effects of CGX, a standardized herbal formula: a multicenter randomized clinical trial[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 126: 110105.
- [28] DHIMAN R K, GROVER G S, PREMKUMAR M, et al. Decentralized care with generic direct-acting antivirals in the management of chronic hepatitis C in a public health care setting[J]. *J Hepatol*, 2019, 71(6): 1076-1085.
- [29] 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.
- [30] KUMAR R, RASTOGI A, SHARMA M K, et al. Liver stiffness measurements in patients with different stages of nonalcoholic fatty liver disease: diagnostic performance and clinicopathological correlation[J]. *Dig Dis Sci*, 2013, 58(1): 265-274.
- [31] CASSINOTTO C, BOURSIER J, de LÉDINGHEN V, et al. Liver stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: a comparison of supersonic shear imaging, FibroScan, and ARFI with liver biopsy[J]. *Hepatology*, 2016, 63(6): 1817-1827.
- [32] SHIMA T, SAKAI K, OYA H, et al. Diagnostic accuracy of combined biomarker measurements and vibration-controlled transient elastography (VCTE) for predicting fibrosis stage of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *J Gastroenterol*, 2020, 55(1): 100-112.
- [33] NEWSOME P N, SASSO M, DEEKS J J, et al. FibroScan-AST (FAST) score for the non-invasive identification of patients with non-alcoholic steatohepatitis with significant activity and fibrosis: a prospective derivation and global validation study[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020, 5(4): 362-373.
- [34] XIAO G, ZHU S, XIAO X, et al. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis[J]. *Hepatology*, 2017, 66(5): 1486-1501.
- [35] JIANG W, HUANG S, TENG H, et al. Diagnostic accuracy of point shear wave elastography and transient elastography for staging hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis[J]. *BMJ Open*, 2018, 8(8): e021787.

- [36] ROULOT D, ROUDOT-THORAVALL F, NKONTCHOU G, et al. Concomitant screening for liver fibrosis and steatosis in French type 2 diabetic patients using Fibroscan[J]. *Liver Int*, 2017, 37(12): 1897-1906.
- [37] TAHERI H, MALEK M, ISMAIL-BEIGI F, et al. Effect of empagliflozin on liver steatosis and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease without diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Adv Ther*, 2020, 37(11): 4697-4708.
- [38] SCORLETTI E, AFOLABI P R, MILES E A, et al. Synbiotics alter fecal microbiomes, but not liver fat or fibrosis, in a randomized trial of patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(6): 1597-1610.
- [39] NG S S S, WONG V W S, WONG G L H, et al. Continuous positive airway pressure does not improve nonalcoholic fatty liver disease in patients with obstructive sleep apnea. A randomized clinical trial[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 203(4): 493-501.
- [40] LEITE N C, VIEGAS B B, VILLELA-NOGUEIRA C A, et al. Efficacy of diacerein in reducing liver steatosis and fibrosis in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, placebo-controlled trial[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21(5): 1266-1270.
- [41] ÇEVİK SALDIRAN T, MUTLUAY F K, YAĞCI İ, et al. Impact of aerobic training with and without whole-body vibration training on metabolic features and quality of life in non-alcoholic fatty liver disease patients[J]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2020, 81(5): 493-499.
- [42] CANSANÇÃO K, CITELLI M, CARVALHO LEITE N, et al. Impact of long-term supplementation with fish oil in individuals with non-alcoholic fatty liver disease: a double blind randomized placebo controlled clinical trial[J]. *Nutrients*, 2020, 12(11): 3372.
- [43] HANDZLIK G, HOLECKI M, KOZACZKA J, et al. Evaluation of metformin therapy using controlled attenuation parameter and transient elastography in patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Pharmacol Rep*, 2019, 71(2): 183-188.
- [44] HSU C, CAUSSY C, IMAJO K, et al. Magnetic resonance vs transient elastography analysis of patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and pooled analysis of individual participants[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019, 17(4): 630-637.
- [45] SEITZ H K, BATALLER R, CORTEZ-PINTO H, et al. Alcoholic liver disease[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4(1): 16.
- [46] NGUYEN-KHAC E, THIELE M, VOICAN C, et al. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis in patients with alcohol-related liver disease by transient elastography: an individual patient data meta-analysis[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2018, 3(9): 614-625.
- [47] MUELLER S, LUDERER M, ZHANG D, et al. Open-label study with nalmefene as needed use in alcohol-dependent patients with evidence of elevated liver stiffness and/or hepatic steatosis[J]. *Alcohol Alcohol*, 2020, 55(1): 63-70.
- [48] FRIEDRICH-RUST M, MÜLLER C, WINCKLER A, et al. Assessment of liver fibrosis and steatosis in PBC with FibroScan, MRI, MR-spectroscopy, and serum markers[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2010, 44(1): 58-65.
- [49] CORPEchot C, CHAZOUILLÈRES O, ROUSSEAU A, et al. A placebo-controlled trial of bezafibrate in primary biliary cholangitis[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(23): 2171-2181.
- [50] SONG J, MA Z, HUANG J, et al. Reliability of transient elastography-based liver stiffness for diagnosing portal hypertension in patients with alcoholic liver disease: a diagnostic meta-analysis with specific cut-off values[J]. *Ultraschall Med*, 2020, 41(1): 60-68.
- [51] Italian Association for the Study of the Liver (AISF). Portal hypertension and ascites: patient-and population-centered clinical practice guidelines by the Italian Association for the Study of the Liver (AISF)[J]. *Dig Liver Dis*, 2021, 53(9): 1089-1104.
- [52] SONG J, MA Z, HUANG J, et al. Comparison of three cut-offs to diagnose clinically significant portal hypertension by liver stiffness in chronic viral liver diseases: a meta-analysis[J]. *Eur Radiol*, 2018, 28(12): 5221-5230.
- [53] YOU M W, KIM K W, PYO J, et al. A meta-analysis for the diagnostic performance of transient elastography for clinically significant portal hypertension[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2017, 43(1): 59-68.
- [54] WANG J H, CHUAH S K, LU S N, et al. Baseline and serial liver stiffness measurement in prediction of portal hypertension progression for patients with compensated cirrhosis[J]. *Liver Int*, 2014, 34(9): 1340-1348.
- [55] LI T, QU Y, YANG B, et al. Evaluation of large esophageal varices in cirrhotic patients by transient elastography: a meta-analysis[J]. *Rev Esp Enferm Dig*, 2016, 108(8): 464-472.
- [56] CHENG F, CAO H, LIU J, et al. Meta-analysis of the accuracy of transient elastography in measuring liver stiffness to diagnose esophageal varices in cirrhosis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(28): e11368.
- [57] HASSAN E M, OMRAN D A, EL BESHAWAY M L, et al. Can transient elastography, Fib-4, Forns Index, and Lok Score predict esophageal varices in HCV-related cirrhotic patients?[J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2014, 37(2): 58-65.
- [58] WONG G L, LIANG L Y, KWOK R, et al. Low risk of variceal bleeding in patients with cirrhosis after variceal screening stratified by liver/spleen stiffness[J]. *Hepatology*, 2019, 70(3): 971-981.
- [59] QU Y, LI T, YE Q, et al. A beginning or the end? A meta-analysis to assess the diagnostic accuracy of transient elastography for the prediction of esophageal varices[J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2016, 22(5): 345-352.
- [60] FOUCHER J, CHANTELOUP E, VERGNOL J, et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study[J]. *Gut*, 2006, 55(3): 403-408.
- [61] MASUZAKI R, TATEISHI R, YOSHIDA H, et al. Prospective risk assessment for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C by transient elastography[J]. *Hepatology*, 2009, 49(6): 1954-1961.
- [62] JUNG K S, KIM S U, AHN S H, et al. Risk assessment of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma development using liver stiffness measurement (FibroScan)[J]. *Hepatology*, 2011, 53(3): 885-894.
- [63] FUNG J, LAI C L, SETO W K, et al. Prognostic significance of liver stiffness for hepatocellular carcinoma and mortality in HBeAg-negative chronic hepatitis B[J]. *J Viral Hepat*, 2011, 18(10): 738-744.
- [64] CHON Y E, JUNG E S, PARK J Y, et al. The accuracy of noninvasive methods in predicting the development of hepatocellular carcinoma and hepatic decompensation in patients with chronic hepatitis B[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2012, 46(6): 518-525.
- [65] KIM S U, LEE J H, KIM D Y, et al. Prediction of liver-related events using fibroscan in chronic hepatitis B patients showing advanced liver fibrosis[J]. *PLoS One*, 2012, 7(5): e36676.

收稿日期: 2021-09-20

朱璐, 杨君茹, 何玲玲, 等. 瞬时弹性成像在肝纤维化诊断中的应用研究进展[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2023, 15(3): 16-22.