

脂肪性肝病的诊断和评估

蒋婷婷¹, 邓雯¹, 王诗雨¹, 杨柳¹, 毕潇月¹, 林妍洁², 路遥¹, 易为³, 李明慧^{1,2}, 谢尧^{1,2} (1. 首都医科大学附属北京地坛医院 肝病二科, 北京 100015; 2. 北京大学地坛医院教学医院 肝病二科, 北京 100015; 3. 首都医科大学附属北京地坛医院 妇产科, 北京 100015)

摘要: 近年来, 随着肥胖和代谢综合征的流行, 脂肪性肝病的发病率呈上升趋势, 已取代慢性病毒性肝炎成为我国最常见的慢性肝脏疾病。脂肪性肝病与肝硬化、肝细胞癌的发生密切相关, 早期诊断并尽早干预有利于减轻疾病负担, 控制疾病进展。肝穿刺活检是诊断脂肪性肝病的“金标准”, 但因有创、评价不一致和显著并发症等局限性限制其广泛应用。目前临床迫切需要无创方法诊断脂肪性肝病, 也需要无创标志物筛查、监测患者病情变化和判断疗效。本文从脂肪性肝病的定义、疾病谱、有创诊断、无创诊断几方面进行综述, 以期脂肪性肝病的诊疗工作提供帮助。

关键词: 脂肪性肝病; 有创诊断; 无创诊断; 评估

Diagnosis and evaluation of fatty liver disease

Jiang Tingting¹, Deng Wen¹, Wang Shiyu¹, Yang Liu¹, Bi Xiaoyue¹, Lin Yanjie², Lu Yao¹, Yi Wei³, Li Minghui^{1,2}, Xie Yao^{1,2} (1. Department of Hepatology Division 2, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China; 2. Department of Hepatology Division 2, Peking University Ditan Teaching Hospital, Beijing 100015, China; 3. Department of Gynecology and Obstetrics, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

Abstract: In recent years, with the prevalence of obesity and metabolic syndrome, the incidence of fatty liver disease is on the rise, and it has been replaced chronic viral hepatitis as the most common chronic liver disease in China. Fatty liver disease is closely related to the occurrence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Therefore, early diagnosis and intervention are beneficial to reduce the burden of disease and control the progression of the disease. Liver biopsy is the “gold standard” for the diagnosis of fatty liver disease, however, its wide application is limited by invasiveness, inconsistent evaluation and significant complications. At present, there is an urgent need for non-invasive methods to diagnose fatty liver disease, as well as non-invasive marker screening, monitoring patients’ disease changes and judging the curative effect. This paper reviewed the definition, disease spectrum, invasive diagnosis and non-invasive diagnosis of fatty liver disease, in order to provide help for the diagnosis and treatment of fatty liver disease.

Keywords: Fatty liver disease; Invasive diagnose; Non-invasive diagnose; Evaluation

脂肪性肝病是一种由多种因素共同作用的临床病理综合征, 常见原因包括酒精、药物、代谢性疾病和

营养障碍等^[1,2]。脂肪性肝病通常分为酒精性脂肪性肝病 (alcoholic fatty liver disease, ALD)、非酒精性脂肪性肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 和继发性脂肪性肝病, 以NAFLD最多见^[3]。由于病毒性肝炎的有效防治, 肥胖和代谢综合征的流行, NAFLD的发病率呈逐年上升趋势, 逐渐成为终末期肝病的重要病因^[1,4,5]。目前全球约有30%的成年人患有NAFLD,

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2024.02.005

基金项目: 国家重点研发计划 (2022YFC2603500、2022YFC2603505); 北京市医院管理中心临床医学发展专项经费资助 (XMLX202127); 首都卫生发展专项公共卫生项目 (首发2022-1-2172); 北京市医院管理中心消化内科学科协同发展中心资助课题 (XXZ0302)

通信作者: 李明慧 Email: wuhm2000@sina.com

好发于糖尿病和肥胖危险因素的患者，患病率接近75%^[1,6]。NAFLD不仅与肝脏相关疾病的发病率和死亡率密切相关，还是肝脏外并发症的危险因素，NAFLD使得糖尿病发病率增加约2.2倍^[7]，与≥3期的慢性肾脏疾病发病率和进展相关^[8]，增加近1.5%~2%肝外癌（消化道肿瘤、乳腺癌、甲状腺癌等）的发生风险^[9,10]。脂肪性肝病的发病率逐年上升，与NAFLD相关终末期肝病进行肝移植手术的数量及比例大幅增加，可能超过丙型肝炎患者成为肝移植的主要人群，造成严重的经济负担^[11]。早期识别及诊断脂肪性肝病至关重要，目前诊断的金标准仍是肝穿刺活检，但该检查存在穿刺部位损伤、费用昂贵、可能有标本误差等不足^[12]。因此，临床迫切需要无创方法诊断脂肪性肝病，目前诊断脂肪性肝病的无创诊断方法包括血清学及影像学方法。本文就目前脂肪性肝病有创诊断、无创诊断及其评估的研究进展进行综述。

1 定义

脂肪性肝病是指脂质过多沉积于肝细胞的一种病理状态，多种因素能够促进肝脏中脂肪的沉积，包括调节甘油三酯进入、合成、氧化和排泄的多种途径功能障碍。中国《脂肪性肝病诊疗规范化的专家建议》^[3]表明脂肪性肝病主要是指NAFLD，将ALD列入特殊人群脂肪肝。该建议中特殊人群包括儿童、妊娠和哺乳期妇女、酒精性脂肪肝患者、非肥胖[体重指数（body mass index, BMI）< 25 kg/m²]人群、慢性乙型肝炎病毒（hepatitis B virus, HBV）和（或）丙型肝炎病毒（hepatitis C virus, HCV）感染合并脂肪性肝病患者以及自身免疫性肝病合并脂肪性肝病患者。由于肥胖及代谢综合征的流行，NAFLD的发病率呈上升趋势，而该疾病的诊断需要排除包括酒精摄入过量在内的其他慢性肝病，于是Eslam等^[13]建议将NAFLD更名为代谢相关脂肪性肝病（metabolic associated fatty liver disease, MAFLD），并提出了新的诊断标准。

NAFLD并非一种独立的疾病，而是包括单纯脂肪变性和非酒精性脂肪性肝炎（non-alcoholic steatohepatitis, NASH）的疾病谱^[14]。在临床中NAFLD的演变分为4个阶段，第一阶段是单纯脂肪变性，是指肝脏内脂类超过肝重的5%^[15,16]；第二阶段是NASH，表现为肝脏炎症、肝细胞损伤及气球样变^[2,17]；第三阶段定义为持续炎症导致的肝纤维化形成，随着时间的推移，会进展为肝硬化甚至肝癌（第四阶段）。美国NASH临床研究网络于2005年设计并验证了一种组织学评分系统，提出NAFLD活性评分（NAFLD activity score, NAS），对脂肪变性、肝脏

炎症、纤维化进行了等级划分^[18]。根据脂肪变性肝细胞的比例，将脂肪变性分为4个等级：0（无，< 5%的肝细胞受累）、1（轻度，5%~33%）、2（中度，34%~66%）、3（重度，> 66%）^[21]；对于纤维化的分期标准具体见表1。

2 有创诊断

肝穿刺活检是诊断脂肪性肝病的“金标准”，可准确评估肝脂肪变、肝细胞损伤、炎症坏死和纤维化程度。肝组织活检是评估各类肝病病因和严重程度的最具特异性的方法，主要包括影像[超声、计算机断层扫描（computed tomography, CT）]引导经皮肝穿刺活检、经颈静脉肝穿刺活检、经腹腔镜及开腹活检等^[19]。但由于肝穿刺为有创检查，不易为患者接受，采样标本仅占器官体积的1/50 000，可能存在标本误差等^[12]。另外肝活检存在禁忌证，如存在严重的血液系统疾病、肝外胆道梗阻、细菌性胆管炎及高危因素（凝血功能障碍、大量腹水、重型肝炎等）^[20]。

3 无创诊断

3.1 影像学检查 影像学检查作为一种替代肝活检的无创检查方式，在脂肪性肝病诊断中得到越来越多的应用。评估肝脏脂肪变性的常规技术包括超声、CT、磁共振成像（magnetic resonance imaging, MRI）等。

3.1.1 超声 由于超声成本低、无辐射、操作简便等特点，已成为临床应用最广泛的影像学诊断工具。正常的肝脏亮度与邻近的脾脏、肾脏大致相同，或亮度稍高。肝脏发生脂肪变性后，肝细胞内脂滴的存在使超声波束发生散射，更多的波束返回换能器，超声成像中可见高回声的肝脏^[21]。另外脂滴也减少了波束对组织的穿透，导致无法识别肝实质内的血管、胆管或者其他病变如肝纤维化、肝硬化等^[21]。因此如果超声发现肝脏亮度高、肝内结构模糊，可推断肝脏脂肪变性的存在。然而超声对于诊断轻度脂肪肝（5%~33%肝细胞受累）并不敏感，

表1 NAS肝纤维化分期系统

分期	标准
0期	无纤维化
1期	窦周隙/汇管区周围纤维化 1a期：轻度肝腺泡3区肝细胞周围纤维化，需要Masson染色辨认 1b期：中度肝腺泡3区肝细胞周围纤维化，HE染色可辨认 1c期：仅有汇管区/汇管区周围纤维化
2期	肝腺泡3区+汇管区/汇管区周围纤维化
3期	桥接纤维化
4期	肝硬化

一项纳入4720例受试者的Meta分析中，将组织学结果作为标准，研究超声诊断的准确性，结果表明超声检测 > 20%~30%肝脏脂肪变性的总体敏感度为0.85，特异度为0.94，受试者工作特征（receiver operator characteristic，ROC）曲线下总面积为0.93；而考虑到所有程度脂肪性肝病即 > 5%肝脏发生脂肪变性时，超声检出的敏感度为0.65，特异度是0.81^[22]。另外在肥胖患者中，由于皮下脂肪也会阻碍波束的穿透，因此会影响肝脏脂肪变性的诊断和严重程度评估^[23]。传统的超声检查依赖于操作者的主观判断，有一定局限性。

3.1.2 CT CT检查时组织密度越大，X射线越弱，相应的图像像素越亮。CT值是指X线穿过组织被吸收后的衰减值，反映组织密度，CT值越高物质密度越高。研究表明肝脏平均CT值为（58.8 ± 10.8）HU，脾脏为54.9 HU^[24]。正常肝脏的CT值通常大于脾脏，在CT表现为肝脏较脾脏更亮^[23]。肝脏脂肪变性的CT诊断标准为：①肝脏CT值的绝对值小于40 HU；②肝脏CT值小于脾脏10 HU；③肝脏与脾脏CT值比 < 1^[25]。该CT诊断标准用于诊断肝脏脂肪变性的敏感度为46.1%~72%，特异度为88.1%~94.6%^[26]。CT具有采集快速、操作简便、分析直观和定量结果等特点，但对轻度肝脏脂肪变性的诊断准确度欠佳。Lee等^[27]一项前瞻性研究共纳入161例研究对象，以肝组织活检为参考标准，研究CT诊断肝脏脂肪变性的准确性，结果表明，CT诊断 > 30%肝脏脂肪变性的敏感度为72.7%，特异度为91.3%；而诊断 > 5%肝脏脂肪变性的敏感度为50%，特异度为77.2%。

3.1.3 磁共振成像（magnetic resonance imaging，MRI） MRI被认为是影像学中评估脂肪变性最敏感、最特异的技术。目前最常用于临床的是测量质子密度脂肪分数（proton density fat fraction，PDFF），其定义为流动甘油三酯质子密度与流动

甘油三酯和流动水质子总密度之比。PDFF是组织的一种基本特性，可反映该组织内流动甘油三酯的浓度，用含有脂滴的肝细胞百分比表示，取值范围为0~100%^[28]。Middleton等^[29]的一项多中心随机对照试验共纳入113例NAFLD患者，以组织学对肝脏脂肪变性的诊断和分级作为参考标准，研究PDFF对肝脏脂肪变性诊断和分类的准确性，结果表明，在90%的特异度下，诊断脂肪变性 > 2级的PDFF临界值为16.3%，敏感度为83%；诊断脂肪变性3级的PDFF临界值为21.7%，敏感度为84%。Lemoine等^[30]对MRI-PDFF诊断肝脏脂肪变性的准确性进行了验证，在中度至重度肝脏脂肪变性的诊断中ROC曲线下面积达0.98（95%CI：0.96~1.00）。MRI-PDFF能够较准确地直接测量肝脏脂肪含量，不需要参考标准和内部校准，且有较高的敏感度和特异度。

3.1.4 Fibroscan Fibroscan是法国Echosens公司于2001年研发的一款设备，能够通过瞬时弹性成像技术（transient elastography，TE）测量超声波穿过肝脏组织后的衰减值，即受控衰减指数（controlled attenuation parameter，CAP），在脂肪变性的肝组织中超声波衰减较正常肝组织大^[31,32]。一项纳入3725例患者的Meta分析表明，轻度、中度、重度脂肪变性的CAP最佳临界值分别为248 dB/m、268 dB/m、280 dB/m，CAP用于肝脏脂肪变性诊断及分级的准确性为80%~85%^[33]。另外Fibroscan设备能够获得肝脏硬度测量值（liver stiffness measurements，LSM），该值测量的是横波穿过肝组织的速度，横波的传播速度在较硬的肝组织中更快，以此用于评估肝脏纤维化程度^[31,34]。各项评估肝脏脂肪变性的影像学检查方法的优缺点见表2。

3.2 血清学指标 转氨酶是评价肝功能最常用的血清学指标，包括丙氨酸氨基转移酶（alanine aminotransferase，ALT）和天门冬氨酸氨基转移酶

表2 评估肝脏脂肪变性的影像学检查比较

方法	描述	准确性	优点	缺点
超声	肝脏亮度高，肝内结构模糊	诊断脂肪变性的ROC曲线下面积为0.93，敏感度为85%，特异度为94%	成本低、无辐射、操作简便	在脂肪变性 < 20%、BMI > 40 kg/m ² 患者中检测敏感性较低；受操作者主观影响
CT	肝脏脂肪变性诊断：①肝脏CT值绝对值小于40 HU；②肝脏CT值小于脾脏10 HU；③肝脏与脾脏CT值比 < 1	诊断肝脏脂肪变性的敏感度为46.1%~72%，特异度为88.1%~94.6%	采集图像快速、操作简便、可获得定量结果	评估轻、中度脂肪变性敏感度低，有辐射
MRI	在MRI扫描仪上添加参数来定量测量肝脏的脂肪变性，常用的是质子密度脂肪分数（PDFF）	诊断脂肪变性的ROC曲线下面积为0.99，敏感度为96%，特异度为100%	不受肥胖影响、较为准确地直接测量肝脏脂肪含量、有较高的敏感度和特异度	依赖设备和操作者，不适用于体内有植入装置的患者
Fibroscan	通过TE检测CAP，评估脂肪变性程度	诊断脂肪变性的ROC曲线下面积为0.82，敏感度为69%，特异度为82%	检测结果客观、操作简便、可同时获得LSM值评估肝纤维化程度	敏感度有限、脂肪变性分级的准确性低

(aspartate aminotransferase, AST)。肝细胞受损后转氨酶从肝细胞中释放,从而导致血液中ALT、AST升高^[35],但其对诊断脂肪性肝病的特异性并不高,很少单独应用,通常与其他指标联合以提高诊断准确率。细胞角蛋白18(cytokeratin-18, CK-18)是一种中间丝蛋白,在肝细胞凋亡过程中被裂解为CK18 M30和CK18 M50,可反映脂肪性肝炎和肝细胞凋亡的严重程度^[36]。Anty等^[37]研究表明,单独使用CK18诊断脂肪性肝炎的ROC曲线下面积为0.74,而联合代谢综合征、ALT和CK18的ROC曲线下面积可达0.88。因此,CK18通常与其他血清标志物联合用于脂肪性肝炎的诊断。但CK18诊断脂肪性肝炎的准确性仍需进一步验证,目前尚未广泛应用于临床。肝脏中脂肪的蓄积会导致能量代谢不平衡,产生大量脂质过氧化物和活性氧^[38],进而增加炎症细胞因子如干扰素- α 和白细胞介素-6的释放^[39]。但体内有感染或其他炎症时,炎症细胞因子也会升高,其诊断脂肪性肝炎的特异度较低。

3.3 血清学诊断模型 从脂肪变性向脂肪性肝炎的转变是疾病进展的重要特征,最终可能会发展为肝硬化甚至肝癌,因此早期识别脂肪性肝炎及肝纤维化非常重要,但上述血清学指标单独诊断脂肪性肝病的准确性欠佳,需与其他指标联合,相关血清学诊断模型如下。

3.3.1 肝脏脂肪变性血清学诊断模型 Poynard等^[40]于2005年提出Steato-Test模型用于评估肝脏脂肪变性程度,该模型较复杂,无明确计算公式,将0.3作为诊断S1~S3级脂肪变性的临界值时,诊断的灵敏度为0.91,特异度为0.7;而将0.7作为诊断临界值时,特异度为0.9。

脂肪肝指数(fatty liver index, FLI)模型是由Bedogni等^[42]于2006年提出,该研究共纳入500例研究对象,涉及13个变量,采用逐步Logistic回归法最终确定腰围、BMI、甘油三酯(triglyceride, TG)、 γ -谷氨酰转移酶(γ -glutamyl transferase, GGT)为肝脂肪变性的预测因子;FLI得分的取值范围为0~100分,>60分可预测脂肪性肝病,诊断敏感度为0.87,特异度为0.86,阳性似然比和阴性似然比分别为4.3、0.2^[41]。一项纳入2652例研究对象的研究表明,FLI诊断NAFLD的准确性为0.813(95%CI: 0.797~0.830),在评估任何原因导致的脂肪性肝病中准确性为0.807(95%CI: 0.792~0.823)。

肝脂肪变性指数(hepatic steatosis index, HSI)由Lee等^[43]于2009年提出,研究纳入5362例NAFLD

患者,另外纳入5362例年龄和性别相匹配的受试者作为对照组,在调整变量间相互作用后,通过多变量分析发现BMI、糖尿病、ALT/AST比值是NAFLD的独立危险因素;建模队列中 $HSI < 30$ 可排除NAFLD,敏感度为93.1%, $HSI > 36$ 时可预测NAFLD,特异度为92.4%;验证队列中 $HSI < 30$ 排除NAFLD的敏感度为93.1%(95%CI: 92.1~94.1), $HSI > 36$ 预测NAFLD的特异度为93.1%(95%CI: 92.0~94.0),在建模队列和验证队列中HSI预测NAFLD的准确性一致。

NAFLD肝脏脂肪分数(NAFLD liver fat score, NAFLD-LFS)由Kotronen等^[44]为预测NAFLD和肝脏脂肪含量于2009年提出,该研究共纳入370例研究对象,将2/3作为建模队列,1/3作为验证队列,并将全部研究对象作为第二验证队列,通过多变量Logistic和线性回归分析发现,代谢综合征,空腹胰岛素、葡萄糖、AST、ALT升高是NAFLD的独立危险因素。 $NAFLD-LFS > -0.64$ 预测NAFLD的敏感度为86%,特异度为71%,在验证组中临界值-0.64预测NAFLD的敏感度为85%,特异度为70%。各诊断模型比较见表3。

3.3.2 脂肪性肝炎血清学诊断模型 NASH Test由Poynard等^[45]于2006年提出,该研究将160例NAFLD患者纳入训练组,97例纳入多中心验证组,通过多变量分析最终纳入13个参数,包括年龄、性别、身高、体质量、TG、胆固醇、 α_2 -巨球蛋白、载脂蛋白A1、结合珠蛋白、总胆红素、GGT、ALT及AST,结果表明,NASH Test诊断NASH的ROC曲线下面积为0.79(95%CI: 0.69~0.86)。Younossi等^[46]于2008年提出一种新型NASH诊断模型,该研究检测了101例NAFLD患者的完整CK-18(M65抗原)、裂解CK-18(M30抗原)、脂联素和抵抗素水平,结果表明,裂解CK-18(M30抗原)预测NASH的ROC曲线下面积为0.71,敏感度为70%,特异度为83.7%;完整CK-18(M65抗原)的预测水平略高,ROC曲线下面积为0.814;各指标联合的诊断敏感度为95.45%,特异度为70.21%,ROC曲线下面积为0.908。

3.3.3 肝纤维化血清学诊断模型 AST/ALT比值及AST/血小板比值指数(AST to platelet ratio, APRI)最早用于判断慢性丙型肝炎患者的纤维化分期,诊断肝纤维化及肝硬化的ROC曲线下面积为0.66~0.74^[47,48]。该指标计算简单,但诊断晚期纤维化的准确性较低。因此其他诊断肝纤维化的血清学模型被提出,较常用的有FIB-4、NAFLD纤维化评分(NAFLD fibrosis score, NFS)、BARD评分(表4)。

表3 肝脏脂肪变性的血清学诊断模型

诊断模型	预测公式或涉及指标	诊断标准	敏感度 (%)	特异度 (%)
Steato-Test	α2-巨球蛋白、载脂蛋白A1、结合珠蛋白、总胆红素、GGT、ALT、TG、总胆固醇、空腹血糖、年龄、性别、BMI	Steato-Test > 0.3用于预测肝脏脂肪变性	92	70
FLI	$\frac{e^{0.953 \times \ln(TG) + 0.139 \times BMI + 0.718 \times \ln(GGT) + 0.053 \times WC - 15.745}}{(1 + e^{0.953 \times \ln(TG) + 0.139 \times BMI + 0.718 \times \ln(GGT) + 0.053 \times WC - 15.745})} \times 100$	FLI > 60可预测脂肪性肝病	87	86
HSI	HSI = 8 × ALT/AST + BMI + DM (是 = 2, 否 = 0) + 性别 (女性 = 2, 男性 = 0)	HSI > 36	93.1	92.4
NAFLD-LFS	-2.89 + 1.18 × MS (是 = 1, 否 = 0) + 0.45 × DM (是 = 2, 否 = 0) + 0.15 × 空腹胰岛素 (mU/L) + 0.04 × AST - 0.94 × AST/ALT	NAFLD-LFS > -0.64	86	71

注：GGT γ-谷氨酰转氨酶；ALT 丙氨酸氨基转移酶；AST 天门冬氨酸氨基转移酶；TG 甘油三酯；BMI 体重指数；WC 腰围；DM 糖尿病；MS 代谢综合征。

表4 肝纤维化的血清学诊断模型

诊断模型	预测公式	诊断标准	敏感度 (%)	特异度 (%)
FIB-4	$(\text{年龄} \times \text{AST}) / [\text{血小板计数} (\times 10^9/\text{L}) \times \text{ALT}]^{1/2}$	> 3.25	65	97
NFS	$-1.675 + 0.037 \times \text{年龄} + 0.094 \times \text{BMI} + 1.13 \times \text{受损空腹血糖/糖尿病} (\text{是} = 1, \text{否} = 0) + 0.99 \times \text{AST/ALT} - 0.013 \times \text{血小板计数} (\times 10^9/\text{L}) - 0.66 \times \text{白蛋白} (\text{g/dl})$	> 0.676	82	98
BARD评分	BMI ≥ 28 kg/m ² (否 = 0, 是 = 1) + AST/ALT比值 ≥ 0.8 (否 = 0, 是 = 2) + 糖尿病 (否 = 0, 是 = 1)	≥ 2分	-	-

注：“-”为无相关数据

FIB-4由Sterling等^[49]于2006年提出，最初用于预测人类免疫缺陷病毒和丙型肝炎病毒合并感染患者的肝纤维化，研究纳入832例患者进行肝组织学的回顾性分析，结果表明血小板计数、年龄、AST和ALT与肝纤维化相关，FIB-4 > 3.25诊断肝纤维化的阳性预测值为65%，特异度为97%；FIB-4 < 1.45时可用于排除晚期纤维化，阴性预测值为90%，敏感度为70%。NFS是在NAFLD患者中推导和验证的，由Angulo等^[50]于2007年提出，研究共纳入733例肝活检诊断为NAFLD的患者，480例作为建模队列，253例作为验证队列，多变量建模分析表明年龄、血糖、BMI、血小板计数、白蛋白、AST/ALT比值是晚期肝纤维化的危险因素；该评分系统ROC曲线下面积为0.88（95%CI：0.85~0.92），NFS > 0.676用于诊断晚期纤维化的阳性预测值为90%，NFS < -1.455用于排除晚期纤维化的阴性预测值为88%，验证组中ROC曲线下面积为0.82，诊断晚期纤维化的阳性预测值为82%，排除晚期纤维化的阴性预测值为82%。BARD评分是Harrison等^[51]于2008年提出的一个易于计算的预测晚期纤维化的综合评分，通过Logistic回归分析得出BMI > 28 kg/m²，ALT/AST比值> 0.8以及患有糖尿病与晚期纤维化独立相关，将这些指标加权组合成BARD评分，BMI赋予1分，ALT/AST比值2分，糖尿病1分，BARD最终得分范围为0~4分，BARD

评分≥ 2分用于诊断晚期纤维化（3~4期）的ROC曲线下面积为0.81，BARD评分≥ 2分的患者发生晚期纤维化的可能性是< 2分患者的17倍。

4 展望

脂肪性肝病的发病率和患病率呈上升趋势，由于大多数患者无症状，早期识别极其重要。腹部超声仍然是诊断脂肪性肝病最常用的检查方法。TE能够同时评估肝脏脂肪变性和纤维化程度，目前常用于对高危患者的初步评估。在临床实践中尚无完全替代肝穿刺活检的确诊方法，可通过联合影像学检查、血清学检查及血清学诊断模型提高诊断的敏感度和特异度。早期筛查并识别脂肪性肝炎和进展性肝纤维化的人群，再通过肝组织活检进一步验证，可减少不必要的肝穿刺活检带来的风险。

参考文献

[1] ESTES C, RAZAVI H, LOOMBA R, et al. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease[J]. Hepatology,2018,67(1):123-133.

[2] CHALASANI N, YOUNOSSI Z, LAVINE J E, 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] 中国研究型医院学会肝病专业委员会, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会, 中华医学会肝病学会脂肪肝与酒精性肝病学组, 等. 中国脂肪性肝病诊疗规范化的专家建议(2019年修订版)[J]. 中华肝脏病杂志,2019,27(10):748-753.

- [4] WANG M, WANG Y, FENG X, et al. Contribution of hepatitis B virus and hepatitis C virus to liver cancer in China north areas: Experience of the Chinese National Cancer Center[J]. *Int J Infect Dis*, 2017, 65: 15-21.
- [5] SINGH S, ALLEN A M, WANG Z, et al. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13(4): 643-654.
- [6] LIU J, TIAN Y, FU X, et al. Estimating global prevalence, incidence, and outcomes of non-alcoholic fatty liver disease from 2000 to 2021: systematic review and meta-analysis[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2022, 135(14): 1682-1691.
- [7] MANTOVANI A, PETRACCA G, BEATRICE G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident diabetes mellitus: an updated meta-analysis of 501 022 adult individuals[J]. *Gut*, 2021, 70(5): 962-969.
- [8] MANTOVANI A, PETRACCA G, BEATRICE G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident chronic kidney disease: an updated meta-analysis[J]. *Gut*, 2022, 71(1): 156-162.
- [9] MANTOVANI A, PETRACCA G, BEATRICE G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of incident extrahepatic cancers: a meta-analysis of observational cohort studies[J]. *Gut*, 2022, 71(4): 778-788.
- [10] WANG Z, ZHAO X, CHEN S, et al. Associations between nonalcoholic fatty liver disease and cancers in a large cohort in China[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2021, 19(4): 788-796.
- [11] YUAN L, HANLON C L, TERRAULT N, et al. Portrait of regional trends in liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States[J]. *Am J Gastroenterol*, 2022, 117(3): 433-444.
- [12] ILIC I, MILOVANOVIC T. The risk-benefit assessment of liver biopsy in times of non-invasive screening for liver fibrosis[J]. *J Hepatol*, 2020, 73(3): 701-702.
- [13] ESLAM M, SANYAL A J, GEORGE J, et al. MAFLD: A consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(7): 1999-2014.
- [14] PAIK J M, GOLABI P, YOUNOSSEI Y, et al. Changes in the global burden of chronic liver diseases from 2012 to 2017: the growing impact of NAFLD[J]. *Hepatology*, 2020, 72(5): 1605-1616.
- [15] LACKNER C, STAUBER R E, DAVIES S, et al. Development and prognostic relevance of a histologic grading and staging system for alcohol-related liver disease[J]. *J Hepatol*, 2021, 75(4): 810-819.
- [16] SIDDIQUI M S, HARRISON S A, ABDELMALEK M F, et al. Case definitions for inclusion and analysis of endpoints in clinical trials for nonalcoholic steatohepatitis through the lens of regulatory science[J]. *Hepatology*, 2018, 67(5): 2001-2012.
- [17] FRAILE J M, PALLIYIL S, BARELLE C, et al. Non-Alcoholic steatohepatitis (NASH) - a review of a crowded clinical landscape, driven by a complex disease[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15: 3997-4009.
- [18] KLEINER D E, BRUNT E M, VAN NATTA M, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatology*, 2005, 41(6): 1313-1321.
- [19] WONG V W, CHAN W K, CHITTURI S, et al. Asia-Pacific Working Party on non-alcoholic fatty liver disease guidelines 2017- Part 1: definition, risk factors and assessment[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 33(1): 70-85.
- [20] COLLINS H, BEBAN G, WINDSOR J, et al. Safety and utility of liver biopsy during bariatric surgery in the New Zealand setting[J]. *Obes Surg*, 2020, 30(1): 313-318.
- [21] FERRAIOLI G, SOARES MONTEIRO L B. Ultrasound-based techniques for the diagnosis of liver steatosis[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(40): 6053-6062.
- [22] HERNAEZ R, LAZO M, BONEKAMP S, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis[J]. *Hepatology*, 2011, 54(3): 1082-1090.
- [23] MACALUSO F S, MAIDA M, CAMMÀ C, et al. Body mass index and liver stiffness affect accuracy of ultrasonography in detecting steatosis in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2014, 12(5): 878-884.
- [24] STAREKOVA J, HERNANDO D, PICKHARDT P J, et al. Quantification of liver fat content with CT and MRI: state of the art[J]. *Radiology*, 2021, 301(2): 250-262.
- [25] LAWRENCE D A, OLIVA I B, ISRAEL G M. Detection of hepatic steatosis on contrast-enhanced CT images: diagnostic accuracy of identification of areas of presumed focal fatty sparing[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2012, 199(1): 44-47.
- [26] BOHTE AE, VAN WERVEN J R, BIPAT S, et al. The diagnostic accuracy of US, CT, MRI and 1H-MRS for the evaluation of hepatic steatosis compared with liver biopsy: a meta-analysis[J]. *Eur Radiol*, 2011, 21(1): 87-97.
- [27] LEE S S, PARK S H, KIM H J, et al. Non-invasive assessment of hepatic steatosis: prospective comparison of the accuracy of imaging examinations[J]. *J Hepatol*, 2010, 52(4): 579-585.
- [28] CAUSSY C, REEDER S B, SIRLIN C B, et al. Noninvasive, quantitative assessment of liver fat by MRI-PDFF as an endpoint in NASH trials[J]. *Hepatology*, 2018, 68(2): 763-772.
- [29] MIDDLETON M S, HEBA E R, HOOKER C A, et al. Agreement between magnetic resonance imaging proton density fat fraction measurements and pathologist-assigned steatosis grades of liver biopsies from adults with nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Gastroenterology*, 2017, 153(3): 753-761.
- [30] LEMOINE M, ASSOUMOU L, DE WIT S, et al. Diagnostic accuracy of noninvasive markers of steatosis, NASH, and liver fibrosis in HIV-monoinfected individuals at risk of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): results from the ECHAM study[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2019, 80(4): e86-e94.
- [31] SASSO M, BEAUGRAND M, DE LEDINGHEN V, et al. Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE™ guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2010, 36(11): 1825-1835.
- [32] 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.
- [33] KARLAS T, PETROFF D, SASSO M, et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis[J]. *J Hepatol*, 2017, 66(5): 1022-1030.
- [34] DIETRICH C F, BAMBER J, BERZIGOTTI A, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical Use of liver

- ultrasound elastography, update 2017 (Long Version)[J]. *Ultraschall Med*,2017,38(4):e48.
- [35] PRATT D S, KAPLAN M M. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients[J]. *N Engl J Med*,2000,342(17):1266-1271.
- [36] KAWANAKA M, NISHINO K, NAKAMURA J, et al. Correlation between serum cytokeratin-18 and the progression or regression of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Ann Hepatol*,2015,14(6):837-844.
- [37] ANTY R, IANNELLI A, PATOURAUX S, et al. A new composite model including metabolic syndrome, alanine aminotransferase and cytokeratin-18 for the diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2010,32(11-12):1315-1322.
- [38] PARK E J, LEE J H, YU G Y, et al. Dietary and genetic obesity promote liver inflammation and tumorigenesis by enhancing IL-6 and TNF expression[J]. *Cell*,2010,140(2):197-208.
- [39] FEDCHUK L, NASCIMBENI F, PAIS R, et al. Performance and limitations of steatosis biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2014,40(10):1209-1222.
- [40] POYNARD T, RATZIU V, NAVEAU S, et al. The diagnostic value of biomarkers (SteatoTest) for the prediction of liver steatosis[J]. *Comp Hepatol*,2005,4:10.
- [41] BEDOGNI G, BELLENTANI S, MIGLIOLI L, et al. The fatty liver index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population[J]. *BMC Gastroenterol*,2006,6:33.
- [42] KOEHLER E M, SCHOUTEN J N, HANSEN B E, et al. External validation of the fatty liver index for identifying nonalcoholic fatty liver disease in a population-based study[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*,2013,11(9):1201-1204.
- [43] LEE J H, KIM D, KIM H J, et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Dig Liver Dis*,2010,42(7):503-508.
- [44] KOTRONEN A, PELTONEN M, HAKKARAINEN A, et al. Prediction of non-alcoholic fatty liver disease and liver fat using metabolic and genetic factors[J]. *Gastroenterology*,2009,137(3):865-872.
- [45] POYNARD T, RATZIU V, CHARLOTTE F, et al. Diagnostic value of biochemical markers (NashTest) for the prediction of non alcoholic steato hepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *BMC Gastroenterol*,2006,6:34.
- [46] YOUNOSSI Z M, JARRAR M, NUGENT C, et al. A novel diagnostic biomarker panel for obesity-related nonalcoholic steatohepatitis (NASH)[J]. *Obes Surg*,2008,18(11):1430-1437.
- [47] SHETH S G, FLAMM S L, GORDON F D, et al. AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection[J]. *Am J Gastroenterol*,1988,93(1):44-48.
- [48] SHAHEEN A A, MYERS R P. Diagnostic accuracy of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the prediction of hepatitis C-related fibrosis: a systematic review[J]. *Hepatology*,2007,46(3):912-921.
- [49] STERLING R K, LISSEN E, CLUMECK N, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection[J]. *Hepatology*,2006,43(6):1317-1325.
- [50] ANGULO P, HUI J M, MARCHESINI G, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD[J]. *Hepatology*,2007,45(4):846-854.
- [51] HARRISON S A, OLIVER D, ARNOLD H L, et al. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease[J]. *Gut*,2008,57(10):1441-1447.

收稿日期: 2023-02-27

蒋婷婷, 邓雯, 王诗雨, 等. 脂肪性肝病的诊断和评估[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2024,16(2): 22-28.