

Progresses of shear wave elastography techniques in evaluation on non-alcoholic fatty liver disease

JIANG Weixi¹, RAN Haitao^{1,2*}

(1. Department of Ultrasound, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China; 2. Institute of Ultrasound Imaging, Chongqing Medical University, Chongqing Key Laboratory of Ultrasound Molecular Imaging, Chongqing 400010, China)

[Abstract] In recent years, the prevalence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is increasing, and NAFLD has become the second largest chronic hepatic disease after hepatitis virus B in China. Elastography techniques have been widely used to evaluate lesions of breast, thyroid, prostate and liver fibrosis, as a new technology with promising medical applications. The progresses of shear wave elastography techniques in evaluation on NAFLD were reviewed in this article.

[Key words] Elasticity imaging techniques; Non-alcoholic fatty liver disease; Hepatic fibrosis

DOI:10.13929/j.1672-8475.201803033

剪切波弹性成像技术评估非酒精性脂肪性肝病研究进展

江唯希¹, 冉海涛^{1,2*}

(1. 重庆医科大学附属第二医院超声科, 重庆 400010; 2. 重庆医科大学超声影像学研究所 超声分子影像重庆市重点实验室, 重庆 400010)

[摘要] 近年来,非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)的患病率在我国日益升高,已成为仅次于乙型病毒性肝炎的第2大慢性肝病。弹性成像技术已广泛用于诊断乳腺、甲状腺、前列腺等部位病变,在诊断肝纤维化等方面也得到应用。本文针对三种不同剪切波弹性成像技术评估 NAFLD 进展程度的研究现状进行综述。

[关键词] 弹性成像技术;非酒精性脂肪性肝病;肝纤维化

[中图分类号] R575; R445.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-8475(2018)10-0637-04

近年来,由于营养过剩和肥胖等导致的一系列代谢性综合征相关疾病已经在全球范围内蔓延。非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)病情发展相对缓慢,随访10~20年肝硬化发生率低;然而一旦进展为脂肪性肝炎,肝硬化发生率则迅速增加。对于 NAFLD 晚期患者,应定期筛查有无

原发性肝癌^[1]。目前剪切波弹性成像技术主要用于评估病毒性肝炎肝纤维化分级,而针对 NAFLD 肝纤维化的评估尚未普及。本文针对3种不同剪切波弹性成像技术评估 NAFLD 肝纤维化程度的研究现状进行综述。

1 超声弹性成像技术

目前肝穿刺活检是诊断 NAFLD 的金标准,但属有创性检查,价格昂贵,检查过程中患者存在疼痛不适,且可能伴发出血、气胸和血胸等并发症。血清生化指标如细胞角蛋白-18 片段用于评价 NAFLD 具有客观、安全性高及可重复性好等优点,但其与纤维化分级的相关性较低,且难以评估可能存在多器官纤维化病变患者某一特定器官是否存在纤维病变。在我国,

[基金项目] 国家自然科学基金(81630047)。

[第一作者] 江唯希(1992—),男,重庆人,在职硕士。研究方向:腹部超声。E-mail: doctorxipishi@163.com

[通信作者] 冉海涛,重庆医科大学附属第二医院超声科,400010;重庆医科大学超声影像学研究所 超声分子影像重庆市重点实验室,400010。E-mail: ranhaitao666@163.com

[收稿日期] 2018-03-17 **[修回日期]** 2018-05-27

超声检查是最常用的脂肪肝筛查手段,而常规二维超声对脂肪肝程度的判断受超声医师主观性影响,且无法定量测量,不利于治疗后评估疗效。

弹性成像^[2]近年来取得了飞速发展。超声弹性成像诊断慢性肝病的病理基础是肝细胞脂肪变性伴或不伴肝细胞气球样变、炎症损伤及肝窦周纤维化导致肝实质硬度改变。根据对组织施加压力方式的不同,弹性成像分为应变力和剪切波弹性成像,也称作静态弹性成像和连续性弹性成像。剪切波弹性成像主要包括瞬时弹性成像(transient elastography, TE)、单点剪切波弹性成像(point shear wave elastography, pSWE)和实时二维剪切波弹性成像(two-dimensional shear wave elastography, 2D-SWE),均通过向组织连续发射声脉冲获取剪切波速度(或 kPa 值),能够克服应变力弹性成像因外力施压不均致可重复性差的缺点,操作简单、快速,是目前国内、外研究的热点^[3-4]。

2 不同剪切波弹性成像技术在 NAFLD 诊断中的应用

2.1 TE TE 是由探头发射一个低频、低强度的脉冲传入组织后产生一个横向的剪切波,由探头上的超声换能器采集^[5]。Kumar 等^[6]采用 TE 对 205 例 NAFLD 患者行前瞻性研究,结果显示肝脏硬度值与脂肪肝的纤维化程度呈正相关($r=0.68$),肝纤维化 F3 与 F4 期患者的肝硬度值差异有统计学意义, F1~F4 期肝硬度最佳临界值为 6.1、7.0、9.0、11.8 kPa 时, AUC 依次为 0.82、0.85、0.94 和 0.96;肝硬度临界值为 10.6 kPa 时,诊断 F4 期的敏感度为 100%,表明 TE 评估 NAFLD 的肝硬化阶段($\geq$ F4 期)具有非常好的效能。但该研究同时发现 TE 在评估轻度脂肪肝(F1/F2 期)时,肝硬度值与健康对照组差异无统计学意义,可能因轻度 NAFLD 患者肝组织纤维化面积小,使 TE 难以区分 F1、F2 期患者与健康人。Ergelen 等^[7]采用多普勒超声和 TE 评价 63 例 NAFLD 患者的肝纤维化程度,肝动脉阻力指数临界值取 0.75 时,诊断 F2 期的敏感度和特异度分别为 78% 和 75%, AUC 为 0.90;而 TE 临界值取 9.8 kPa 时,诊断 F2 期的敏感度和特异度分别为 90% 和 91%, AUC 为 0.95。目前 TE 已得到广泛运用,且已有评估肝纤维化的规范流程和报告系统。

但 TE 为一维超声,测量时无法显示肝脏图像,有可能测量到如血管和韧带等非目标组织。同时,多项报告指出^[5,8],对于体质指数(body mass index, BMI) ≥ 28 kg/m²、腹部脂肪层较厚或存在腹腔积液

者,TE 检测的失败率较高,而多数中、重度脂肪肝患者往往皮下脂肪层厚、BMI 高,因此以配备传统 M 探头的 TE 评估重度脂肪肝患者具有一定局限性。XL 探头发射的声波频率比 M 探头更低(2.5 MHz),可探测距皮下 35~75 mm 的组织^[9],可用于评估 NAFLD 患者的肝纤维化程度。Wong 等^[10]采用 XL 探头评估 193 例 NAFLD 患者(其中 68 例 BMI ≥ 30 kg/m²)肝脏硬度,发现使用 M 探头的失败率为 10%,而 XL 探头仅为 2%;XL 探头测量所得的平均肝硬度值低于 M 探头,诊断肝纤维化 F2~F4 期的临界值依次为 6.2、7.2、7.9 kPa。以上结果提示,还需更多大样本研究,以探讨 XL 探头检测肝硬度的临界值。

2.2 pSWE pSWE 过去又称声辐射力脉冲弹性成像,可在显示二维超声的同时对指定区域单点聚焦发射低强度脉冲,最大深度可达皮下 8 cm。声触诊组织定量是通过追踪横向剪切波速度(shear wave velocity, SWV)来评估组织的硬度。

SWV 随组织硬度增加而提高。目前研究证明^[11-12]pSWE 可用于评估慢性肝病的纤维化等级。张大鹏等^[13]采用 pSWE 和天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)与血小板(platelet, PLT)比值指数(AST/PLT ratio index, APRI)评价 67 例 NAFLD 患者肝纤维化程度,结果发现 pSWE 评估肝纤维化的相关性系数($r=0.416$, $P<0.01$)较 APRI 指数更高($r=0.254$, $P<0.05$),pSWE 评估 F2~F4 期肝纤维化的 AUC 分别为 0.714、0.765、0.853,较 APRI 指数(0.653、0.577、0.651)更高,提示 SWV 能较 APRI 更准确地反映肝纤维化程度。Yoneda 等^[14]报道, pSWE 剪切波速度临界值分别取 1.77、1.90 cm/s 时,诊断 F3、F4 期敏感度均为 100%,特异度分别为 91%、96%, AUC 分别为 0.973、0.976。Yoneda 等^[14]报道的诊断 F3、F4 期肝纤维化的 AUC 高于张大鹏等^[13]的结果,可能与两者采用不同的病理分期标准以及 Yoneda 等^[14]所纳入的 F4 期样本量较少有关。龚黎等^[15]将 95 例 NAFLD 患者分为肝功能不全组和肝功能正常组,结果显示肝功能不全组 SWV 值 $[(1.01\pm 0.16)$ m/s]低于肝功能正常组 $[(1.10\pm 0.19)$ m/s],且 SWV 值与甘油三酯及 BMI 呈负相关($r=-0.418$ 、 -0.243),表明脂肪肝伴肝功能不全患者可能已发展为脂肪性肝炎,而炎症可导致肝脏硬度降低,弹性值下降。Attia 等^[16]采用 pSWE 观察 97 例 NAFLD 患者,多因素回归分析结果显示肝纤维化等级是 SWV 的唯一影响因素,而与炎症程度无关,且肥

胖($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$)与超重($25 \leq BMI \leq 30 \text{ kg/m}^2$)的脂肪肝患者之间 SWV 差异无统计学意义($P > 0.05$),提示脂肪变性不会影响 SWV。对于 SWV 与肝血清学指标以及炎症损伤程度的相关性尚需进一步研究。

此外,不同深度的肝组织弹性值也可能存在一定差异。有学者^[17]在脂肪肝患者的肝右叶距皮下 6 cm 处测量肝硬度,发现重度组 pSWE 值低于中度组、轻度组和正常组,差异均有统计学意义,而肝右叶距皮下 4 cm 处各组间差异无统计学意义,可能与该处更接近肝包膜,肝包膜及胸廓等因素的影响使组织应变力降低有关。

pSWE 较 TE 的优势在于使肝硬度检测与灰阶超声结合,帮助操作者避开胆囊及肝内血管等非目标组织;且 BMI 及有无腹腔积液等对结果的影响更小^[18]。然而一项针对同一组脂肪肝患者分别行 pSWE 和 TE 检查的研究^[16,18-19]发现,pSWE 和 TE 对于脂肪肝患者在 F3、F4 期的诊断效能并无统计学差异,或 TE 仅稍高于 pSWE。其他研究^[20]显示,虽 pSWE 较 TE 的检查失败率低,但前者每次测量值浮动较大,因此常需要对同一受检者测量 10 次,取中位数,且测量后常需数秒延迟才可得到结果,使该检查相对耗时。

2.3 2D-SWE 2D-SWE 是目前最新的弹性成像技术,采用探头发射声辐射脉冲,在组织不同深度上连续聚焦,引起组织微粒振动并产生横向剪切波,可对被检测组织的剪切波杨氏模量值进行精准测量,并可将彩色编码叠加于二维解剖图像,从而形成活体组织的弹性模量分布^[21],并可同时对 ROI 进行定性和定量测量。同时,2D-SWE 通过超高速成像系统,每秒数千次追踪剪切波,可实现实时测量组织硬度。

目前国内将 2D-SWE 用于评估 NAFLD 的研究尚少。李玲等^[22]运用 2D-SWE 技术定量分析兔肝脏脂肪等级,发现杨氏模量的最大值、最小值、平均值均高于对照组;杨氏模量平均值与碱性磷酸酶、白蛋白与球蛋白比(albumin/globulin, A/G)呈线性负相关($r = -0.676$ 、 -0.632 , $P = 0.011$ 、 0.021),最小值与 A/G 呈线性负相关($r = -0.549$, $P = 0.050$),与谷氨酰转移酶呈线性正相关($r = 0.589$, $P = 0.034$),提示 2D-SWE 杨氏模量指标受肝功能影响。孙璐璐等^[23]对 124 例 NAFLD 患者行 2D-SWE 检查,并与肝穿刺活检结果对照,发现 F3、F4 期杨氏模量临界值分别取 9.85、13.8 kPa 时,敏感度均为 100%,特异度分别为 68.3%、100%,AUC 分别为 0.867、0.959,肝杨氏模量值与 NAFLD 纤维化分期呈线性正相关,表明杨氏

模量值越高,肝纤维化程度越重,提示 2D-SWE 对于晚期肝纤维化期和肝硬化期的 NAFLD 患者具有较高诊断价值。Cassinotto 等^[18]对 328 例 NAFLD 患者同时行 2D-SWE、pSWE 和 TE 检查,结果发现 3 种弹性技术所测得的肝脏硬度值均与肝纤维化等级相关($r = 0.55 \sim 0.68$),而脂肪变性和炎症仅与 TE 的弹性值轻度相关($r = 0.28$ 、 0.22),与 pSWE 和 2D-SWE 无相关;2D-SWE 测量 F2~4 期的 AUC 分别为 0.86、0.89、0.88,高于 pSWE 和 TE,表明 2D-SWE 对 NAFLD 的诊断效能更佳。Garcovich 等^[24]评估 68 例处于脂肪肝早期阶段的青少年患儿(≤ 18 岁),发现肝硬度值临界值取 5.1 kPa 时,诊断 F1 期的敏感度和特异度、阳性似然比、阴性似然比和 AUC 分别为 85%、95%、16.29、0.15、0.922;肝硬度值临界值取 6.7 kPa 时,诊断 F2 期敏感度和特异度、阳性似然比、阴性似然比和 AUC 分别为 87%、96%、22.75、0.13、0.966;表明 2D-SWE 对于 NAFLD 的青少年患者也具有高的诊断准确率。

此外,与 pSWE 和 TE 不同,2D-SWE 弹性取样容积可调节,ROI 最小测量区域直径可达 1 mm,故可用于鉴别局灶性脂肪肝与肝脏实性占位病变。研究^[25]表明,2D-SWE 测值稳定,可重复性好,不足之处在于采用 2D-SWE 检查在难以控制呼吸患者中的成功率下降,且使用不同频率探头测得的弹性值有所差别。

3 前景与展望

作为一种新兴的成像模式,剪切波弹性成像评估 NAFLD 肝纤维化不仅具有无创、简便、可重复性好等优点,还可快速、精确地评估肝纤维化分级,监测疾病预后。相信随着技术的不断发展与革新,剪切波弹性成像将在 NAFLD 的诊断中扮演重要角色。

[参考文献]

- [1] Fong ZV, Tanabe KK. The clinical management of hepatocellular carcinoma in the United States, Europe, and Asia: A comprehensive and evidence-based comparison and review. *Cancer*, 2014, 120(18):2824-2838.
- [2] Ophir J, Céspedes I, Ponnekanti H, et al. Elastography: A quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrason Imaging*, 1991, 13(2):111-134.
- [3] 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 Hepatol*, 2011, 54(4): 650-659.
- [4] Barr RG. Elastography in clinical practice. *Radiol Clin North*

- Am, 2014, 52(6):1145-1162.
- [5] 李岩,郝志华,陈春彦,等. 瞬时弹性成像对非酒精性脂肪性肝病的应用价值. 中国超声医学杂志, 2014, 30(5):414-418.
- [6] Kumar R, Rastogi A, Sharma MK, et al. Liver stiffness measurements in patients with different stages of nonalcoholic fatty liver disease: Diagnostic performance and clinicopathological correlation. Dig Dis Sci, 2013, 58(1):265-274.
- [7] 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. Abdom Radiol (NY), 2016, 41(8):1505-1510.
- [8] Wong VW, Hui AY, Tsang SW, et al. Metabolic and adipokine profile of Chinese patients with nonalcoholic fatty liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol, 2006, 4(9):1154-1161.
- [9] de Lédinghen V, Vergniol J, Foucher J, et al. Feasibility of liver transient elastography with FibroScan using a new probe for obese patients. Liver Int, 2010, 30(7):1043-1048.
- [10] Wong VW, Vergniol J, Wong GL, et al. Liver stiffness measurement using XL probe in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Am J Gastroenterol, 2012, 107(12):1862-1871.
- [11] Cassinotto C, Lapuyade B, Mouries A, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis with impulse elastography: Comparison of Supersonic Shear Imaging with ARFI and FibroScan (R). J Hepatol, 2014, 61(3):550-557.
- [12] Piscaglia F, Marinelli S, Bota S, et al. The role of ultrasound elastographic techniques in chronic liver disease: Current status and future perspectives. Eur J Radiol, 2014, 83(3):450-455.
- [13] 张大鹏,陈敏,刘阳,等. ARFI 与 APRI 指数对非酒精性脂肪性肝病肝纤维化的诊断价值. 中国临床医学影像杂志, 2013, 24(3):178-181, 187.
- [14] Yoneda M, Suzuki K, Kato S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: US-based acoustic radiation force impulse elastography. Radiology, 2010, 256(2):640-647.
- [15] 龚黎,韩浩,刘蛟,等. 声辐射力脉冲成像评估 2 型糖尿病患者非酒精性脂肪肝程度的应用价值. 临床超声医学杂志, 2016, 18(11):726-729.
- [16] Attia D, Bantel H, Lenzen H, et al. Liver stiffness measurement using acoustic radiation force impulse elastography in overweight and obese patients. Aliment Pharmacol Ther, 2016, 44(4):366-379.
- [17] 陈晓琼,廖锦堂,余习蛟. 非酒精性脂肪性肝病肝右叶不同深度 ARFI 测量的比较. 中国超声医学杂志, 2016, 32(7):616-618.
- [18] 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. Hepatology, 2016, 63(6):1817-1827.
- [19] Yoneda M, Suzuki K, Kato S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: US-based acoustic radiation force impulse elastography. Radiology, 2010, 256(2):640-647.
- [20] Cui J, Heba E, Hernandez C, et al. Magnetic resonance elastography is superior to acoustic radiation force impulse for the diagnosis of fibrosis in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease: A prospective study. Hepatology, 2016, 63(2):453-461.
- [21] 曾婕,吴莉莉,郑荣琴,等. 实时剪切波弹性成像检测肝脏弹性模量与肝纤维化分期的相关性研究. 中华医学超声杂志(电子版), 2012, 9(9):781-784.
- [22] 李玲,贺鹏,唐盈,等. 剪切波弹性成像技术对兔脂肪肝硬度的研究. 中华医学超声杂志(电子版), 2015, 12(8):657-662.
- [23] 孙璐璐,郑权,保洁,等. 实时剪切波弹性成像与血清学检查评价非酒精性脂肪性肝病患者纤维化的相关性研究. 胃肠病学和肝病学杂志, 2017, 26(10):1121-1124.
- [24] Garcovich M, Veraldi S, Di Stasio E, et al. Liver stiffness in pediatric patients with fatty liver disease: Diagnostic accuracy and reproducibility of shear-wave elastography. Radiology, 2017, 283(3):820-827.
- [25] Huang ZP, Zhang XL, Zeng J, et al. Study of detection times for liver stiffness evaluation by shear wave elastography. World J Gastroenterol, 2014, 20(28):9578-9584.

《中国介入影像与治疗学》被数据库收录情况

《中国介入影像与治疗学》杂志是由中国科学院主管,中国科学院声学研究所主办的国家级学术期刊,被以下数据库收录:

《中文核心期刊要目总览》收录期刊

中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)

中国科学引文数据库核心期刊

WHO《西太平洋区医学索引》(WPRIM)来源期刊

荷兰《医学文摘》收录源期刊

俄罗斯《文摘杂志》收录源期刊