

• 其他肝病 •

基于瞬时弹性成像技术检测参数的非酒精性脂肪性肝病 进展评估模型的建立

姚明解^{1a}, 文夏杰^{1b}, 王雷婕^{1b}, 何 琼², 罗建文², 范建高³, 谢 青⁴, 陈成伟⁵,
傅青春⁵, 施军平⁶, 杨永峰⁷, 徐 芸⁸, 陆伦根⁹, 鲁凤民^{1b}

1 北京大学 基础医学院 a. 人体解剖学与组织胚胎学系, b. 病原生物学系暨感染病研究中心, 北京 100191;

2 清华大学医学院 生物医学工程系, 北京 100084; 3 上海交通大学医学院附属新华医院 消化内科, 上海 200092;

4 上海交通大学医学院附属瑞金医院 感染科, 上海 200025; 5 中国人民解放军第九〇五医院 肝病中心, 上海 200052;

6 杭州师范大学附属医院 肝病科, 杭州 310014; 7 南京市第二医院 肝病科, 南京 210003; 8 郑州大学第一附属医院
消化内科, 郑州 450052; 9 上海交通大学附属第一人民医院 消化科, 上海 200080

摘要:目的 通过对基于瞬时弹性成像技术检测参数联合分析,建立对非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)病情严重程度的评估模型。方法 回顾性收集 2014 年 7 月—2017 年 7 月在我国 7 家医院就诊的具有肝穿刺病理学诊断的 184 例 NAFLD 患者的临床信息及肝弹性相关参数。将 iLivTouch 肝弹性检测参数得到的和弹性、超声信号的幅度、频率、散射及衰减程度相关的多参数分别命名为 P1~P18。通过 Spearman 相关性检验、线性回归分析分别建立用于 NAFLD 患者脂肪变程度、炎症活动度、肝纤维化程度判断模型,使用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)对模型诊断价值进行评价。结果 基于瞬时弹性成像技术的相关超声参数与 NAFLD 患者脂肪肝变、炎症活动度与肝纤维化程度有良好的相关性。多因素分析结果显示,P1、P12 是肝脂肪变程度的独立相关指标(P 值均 < 0.05),P1、P3、P6、P11 是肝脏炎症活动度的独立相关指标(P 值均 < 0.05),P2、P3 与肝纤维化程度显著相关(P 值均 < 0.05)。通过线性回归建立的肝脂肪变程度判断模型: $Y = 0.013 \times P1 + 0.055 \times P12 - 0.3185$,对轻度及中重度脂肪变诊断的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.895(95% CI:0.842~0.936)、0.939(95% CI:0.894~0.969),敏感度分别为 82.35%、86.26%,特异度分别为 89.23%、93.27%, P 值均 < 0.001 ;肝脏炎症活动度诊断模型: $Y = 0.008 \times P1 + 0.030 \times P3 + 0.029 \times P6 - 1.875 \times 10^{-4} \times P11 + 0.416$,对早期炎症及显著炎症活动诊断的 AUC 分别为 0.828(95% CI:0.793~0.865)、0.874(95% CI:0.817~0.918),敏感度分别为 70.6%、73.96%,特异度分别为 85.7%、93.33%, P 值均 < 0.001 ;肝纤维化程度诊断模型: $Y = -0.003 \times P1 + 0.601 \times (\ln P2) + 0.285 \times (\ln P3) + 0.036 \times P15 + 0.078$,对显著纤维化、严重纤维化及早期肝硬化诊断的 AUC 分别为 0.805(95% CI:0.740~0.869)、0.767(95% CI:0.699~0.827)、0.803(95% CI:0.701~0.906),敏感度分别为 72.27%、77.63%和 90.00%,特异度分别为 79.69%、66.42%和 66.47%, P 值均 < 0.001 。结论 瞬时弹性成像技术检测不同参数能够分别有效反映 NAFLD 患者脂肪变程度、炎症活动度及纤维化程度,通过联合模型能够提高对 NAFLD 患者疾病严重程度判断的准确性。

关键词:非酒精性脂肪性肝病;弹性成像技术;模型;统计学

基金项目:国家自然科学基金青年项目(81902115);国家重点研发计划项目(SQ2020YFF0426358);国家十三五“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”科技重大专项基金(2017ZX10302201, 2017ZX10202203);中国博士后科学基金(2017M620802);北京市科学技术委员会资助项目(Z161100000116047)

中图分类号:R575.5 文献标志码:A 文章编号:1001-5256(2021)07-1614-05

Establishment of a model for evaluating the severity of nonalcoholic fatty liver disease based on transient elastography parameters

YAO Mingjie^{1a}, WEN Xiajie^{1b}, WANG Leijie^{1b}, HE Qiong², LUO Jianwen², FAN Jiangao³, XIE Qing⁴, CHEN Chengwei⁵, FU Qing Chun⁵, SHI Jun Ping⁶, YANG Yongfeng⁷, XU Yun⁸, LU Lungen⁹, LU Fengmin^{1b}. (1. a. Department of Anatomy and Embryology, b. Department of Microbiology and Infectious Disease Center, School of Basic Medical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China; 2. Department of Biomedical Engineering, School of Medicine, Tsinghua University, Beijing 100084, China; 3. Department of Gastroenterology, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China; 4. Department of Infectious Diseases, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China; 5. Liver Center, The 905th Hospital of the Chinese People's Liberation Army Navy, Shanghai 200052, China; 6. Department of Hepatology, The Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, Hangzhou 310014, China; 7. Department of Hepatology, The Second Hospital of Nanjing, Nanjing 210003, China; 8. Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China; 9. Department of Gastroenterology,

DOI:10.3969/j.issn.1001-5256.2021.07.027

收稿日期:2020-11-20;修回日期:2021-01-11

通信作者:陆伦根,lungenlu1965@163.com;鲁凤民,lu.fengmin@bjmu.edu.cn

Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200080, China)

Abstract: Objective To establish a model for evaluating the severity of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) based on a combined analysis of transient elastography parameters. **Methods** A retrospective analysis was performed for the clinical information and liver elasticity parameters of 184 NAFLD patients who attended 7 hospitals in China from July 2014 to July 2017 and underwent liver biopsy for pathological diagnosis. Liver elasticity parameters were named as P1 – P18 according to the amplitude, frequency, dispersion, and attenuation of ultrasound signals. The Spearman rank correlation test and the linear regression analysis were used to establish the models for evaluating steatosis degree, inflammatory activity, and fibrosis degree, and the receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the value of each diagnostic model. **Results** The ultrasound parameters based on transient elastography were well correlated with steatosis degree, inflammatory activity, and liver fibrosis degree in NAFLD patients. The multivariate analysis showed that P1 and P12 were independent indicators for predicting steatosis degree; P1, P3, P6, and P11 were independent indicators for predicting inflammatory activity; P2 and P3 were significantly correlated with liver fibrosis degree. The model $Y = 0.013 \times P1 + 0.055 \times P12 - 0.3185$ for predicting steatosis degree established based on linear regression had an area under the ROC curve (AUC) of 0.895 (95% confidence interval [CI]: 0.842 – 0.936) and 0.939 (95% CI: 0.894 – 0.969), respectively, in the diagnosis of mild steatosis and moderate – to – severe steatosis, with a sensitivity of 82.35% and 86.26%, respectively, and a specificity of 89.23% and 93.27%, respectively ($P < 0.001$). The model $Y = 0.008 \times P1 + 0.030 \times P3 + 0.029 \times P6 - 1.875 \times 10^{-4} \times P11 + 0.416$ for predicting inflammatory activity had an AUC of 0.828 (95% CI: 0.793 – 0.865) and 0.874 (95% CI: 0.817 – 0.918), respectively, in the diagnosis of early – stage inflammation and significant inflammation, with a sensitivity of 70.6% and 73.96%, respectively, and a specificity of 85.7% and 93.33%, respectively ($P < 0.001$). The model $Y = -0.003 \times P1 + 0.601 \times (\ln P2) + 0.285 \times (\ln P3) + 0.036 \times P15 + 0.078$ for predicting liver fibrosis degree had an AUC of 0.805 (95% CI: 0.740 – 0.869), 0.767 (95% CI: 0.699 – 0.827), and 0.803 (95% CI: 0.701 – 0.906), respectively, in the diagnosis of significant fibrosis, severe fibrosis, and early liver cirrhosis, with a sensitivity of 72.27%, 77.63%, and 90.00%, respectively, and a specificity of 79.69%, 66.42%, and 66.47%, respectively ($P < 0.001$). **Conclusion** Different parameters of transient elastography can effectively reflect steatosis degree, inflammatory activity, and fibrosis degree in NAFLD patients, and a combined model can improve the accuracy of disease severity prediction in NAFLD patients.

Key words: Non – alcoholic Fatty Liver Disease; Elasticity Imaging Techniques; Models, Statistical

Research funding: National Natural Science Foundation of China Grant (81902115); National Key Research and Development Program of China (SQ2020YFF0426358); National Science and Technology Major Project for Infectious Diseases (2017ZX10302201, 2017ZX10202203); China Postdoctoral Science Foundation (2017M620802); Beijing Municipal Science & Technology Commission (Z161100000116047)

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是由代谢异常所致的以肝内脂肪积蓄为特征的一类肝病。流行病学调查^[1-2]显示,我国2016年人群NAFLD患病率已达17.6%,预计2030年这一数字将达到22.2%。NAFLD主要包括非酒精性脂肪肝(NAFL)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH),以及NAFLD相关肝硬化、肝癌等终末期肝病^[3]。研究^[3-4]表明,对NAFLD人群的肝病进展进行准确评估,进而对高风险人群进行有效的干预,对减少NAFLD相关并发症及终末期肝病意义重大。

目前,NAFLD患者诊断和疾病进展评估的金标准为肝活检。但由于NAFLD人口基数大,对所有NAFLD患者实行肝活检来评估其疾病进展及治疗疗效不具有现实可行性。因此,开发无创方法对NAFLD进行评估是目前研究的热点和难点。基于瞬时弹性成像的肝硬度值(liver stiffness measurement, LSM)已经被广泛用于各种病因导致的肝纤维化、肝硬化的诊断。但由于NAFLD人群中,肥胖人群比例较高,肝脂肪变程度、皮下脂肪厚度影响LSM的准确性,使得LSM在NAFLD人群中应用受限^[5-7]。基于瞬时弹性成像的检测技术可以得到和弹

性、超声信号的幅度、频率、散射及衰减程度相关的多参数,LSM仅为其中一个参数。本研究拟通过对基于瞬时弹性成像超声参数的分析并建立多参数模型,探索超声参数在评估NAFLD疾病严重程度中的用途。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2014年7月—2017年7月在上海交通大学附属第一人民医院、上海交通大学医学院附属瑞金医院、上海交通大学医学院附属新华医院、中国人民解放军第九〇五医院、南京市第二医院、杭州师范大学附属医院、郑州大学第一附属医院就诊的184例经肝活检证实的NAFLD患者。排除标准:(1)合并药物性肝炎者;(2)过度饮酒者(男性>210 g/周或女性>140 g/周);(3)合并慢性乙型肝炎或HCV感染者;(4)组织学证据表明合并其他慢性肝病者;(5)确诊为肝细胞癌者。所有入组的NAFLD患者均在肝活检的1周内行LSM检测,并在肝活检当天进行血液采集及相关指标检测。

收集基于弹性成像检测设备(iLivTouch,无锡海斯凯尔医学技术有限公司,中国)的超声相关参数,超声弹性

测定得到的弹性、超声信号的幅度、频率、散射及衰减程度相关的多参数分别命名为 P1 ~ P18 等 15 个参数(P8 与 P10、P15 与 P17 为同一参数的不同单位值,P13 未命名),其中 P2 ~ 10 为超声信号强度相关参数;P1、P11 ~ 18 为超声信号散射相关参数;P1 为目前评估肝脂肪变的肝组织超声衰减参数(ultrasound attenuation parameter, UAP),P3 为 LSM。

1.2 评分标准 选用 SAF 评分系统作为多参数诊断拟合的金标准^[8-9]。SAF 具体评分如下:根据 NASH 临床研究网络评分系统(CRN),评估脂肪变性等级(S)、炎症活动等级(A)和纤维化阶段(F)。脂肪变性程度(0 ~ 3 分)的判定标准如下,以包含大中型胞质内脂滴的肝细胞百分比来计算,S0: < 5%; S1: 5% ~ 33%; S2: 34% ~ 66%; S3: > 67%。肝细胞的气球样变程度(0 ~ 2 分)评分如下,0: 没有气球样变;1: 少数气球样变;2: 较多/明显气球样变。小叶炎症(0 ~ 2 分)判定标准如下,0 级: 无小叶炎症出现;1 级: 每个小叶 < 2 个病灶;2 级: 每个小叶 > 2 个病灶。通过将气球样变程度和小叶炎症等级相加来计算炎症活动等级(A0 ~ 4)。纤维化等级(0 ~ 4 级)定义如下:1 级为轻微肝纤维化,2 级为显著肝纤维化,3 级为严重肝纤维化,4 级为早期肝硬化。

1.3 伦理学审查 本研究经由上海交通大学附属第一人民医院伦理委员会审批,批号: 2014(10 号),所纳入患者均签署知情同意书。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析。计量资料采用 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示。采用 Spearman 相关性检验描述两个变量之间的关联。使用线性回归建立联合诊断模型,使用逐步回归法自动纳入变量,变量纳入标准为 $P < 0.10$,排除标准为 $P > 0.20$ 。建立受试者工作特征曲线(ROC 曲线),根据曲线下面积(AUC)比较不同指标对疾病进展的评估价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 共纳入 NAFLD 患者 184 例,男性占 62%,平均 40(26 ~ 51)岁,一般资料见表 1。

表 1 研究对象的一般情况

指标	数值
男/女(例)	114/70
年龄(岁)	40 (26 ~ 51)
ALT(U/L)	53 (29 ~ 97)
AST(U/L)	41 (26 ~ 60)
GGT(U/L)	54 (31 ~ 98)
脂肪变评分(0/1/2/3,例)	65/39/48/32
气球样变评分(0/1/2,例)	22/47/115
小叶炎症评分(0/1/2,例)	16/70/98
纤维化评分(0/1/2/3/4,例) ¹⁾	25/38/43/65/10

注:1)纤维化评分有 3 例研究对象缺失,在后期有关纤维化模型构建中未纳入研究。

2.2 超声参数对 NAFLD 相关脂肪变的诊断价值分析 以肝穿刺病理结果为金标准,使用 Spearman 检验分析超声参数与肝脂肪变的相关性。在 15 个参数中,除了 P2、P3 外,其余参数均与肝脂肪变程度显著相关(P 值均 < 0.001) (表 2)。

使用线性回归方式建立反映肝脂肪变程度的多参数联合方程,结果发现排除共线性因素后,P1、P12 是肝脂肪变程度的独立预测指标(P 值均 < 0.001) (表 3)。根据线性回归分析结果,构建脂肪变诊断模型为: $Y = 0.013 \times P1 + 0.055 \times P12 - 0.3185$ 。该诊断模型计算值与脂肪变程度的相关系数为 $r = 0.769$ ($P < 0.001$)。

表 3 线性回归判定对于 NAFLD 人群脂肪变程度具有预测价值的参数

参数	B 值	SE	t 值	P 值
常量	-3.185	0.293	-11.455	< 0.001
P1	0.013	0.001	8.670	< 0.001
P12	0.055	0.013	0.277	< 0.001

使用 ROC 曲线对联合诊断模型的诊断价值进行评估,诊断模型对轻度脂肪变的 AUC 为 0.895 (95% CI: 0.842 ~ 0.936, $P < 0.001$),使用 1.024 作为截断值时,敏感度和特异度分别为 82.35% 和 89.23%。对中度及以上脂肪变的 AUC 为 0.939 (95% CI: 0.894 ~ 0.969),使用 1.532 作为截断值时,敏感度和特异度分别为 86.26% 和 93.27%。单独使用 P1 (UAP) 诊断轻度脂肪变的 AUC 为 0.805 (95% CI: 0.774 ~ 0.886, $P < 0.001$),使用 245 作为截断值时,敏感度和特异度分别为 80.50% 和 87.69%。诊断中度及以上脂肪变的 AUC 为 0.921 (95% CI: 0.879 ~ 0.964),使用 265 作为截断值时,敏感度和特异度分别为 86.25% 和 88.46%。

2.3 超声参数对 NAFLD 相关肝脏炎症活动情况的诊断价值分析 临床应用 SAF 评分时,为了评估脂肪性肝炎的炎症活动度,通常会将气球样变和小叶炎症合并计算,将评分 ≥ 2 分记为显著活动,需要进行密切关注。因此,在本研究分析了多参数指标对 NAFLD 相关肝脏炎症活动度的诊断价值。结果显示 P1、P2、P3、P5、P6 与肝脏炎症活动度相关(r 值分别为 0.154、0.161、0.241、0.186、0.271, P 值均 < 0.05) (表 2)。

使用线性回归进行拟合,结果显示,P1、3、6、11 是肝脏炎症活动度的独立预测指标(P 值均 < 0.05) (表 4)。基于构建的肝脏炎症活动度线性回归方程诊断模型为: $Y = 0.008 \times P1 + 0.030 \times P3 + 0.029 \times P6 - 1.875 \times 10^{-4} \times P11 + 0.416$ 。

使用 ROC 曲线评估该模型对炎症活动度的诊断能力,结果显示该模型诊断早期炎症($\geq A1$)的 AUC 为 0.828 (95% CI: 0.793 ~ 0.865, $P < 0.001$),以 2.74 为截

表2 超声参数与 NAFLD 人群脂肪变程度、炎症活动度及肝纤维化程度相关性分析

变量	脂肪变程度		炎症活动度		肝纤维化程度	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
P1	0.748	<0.001	0.154	0.037	-0.068	0.358
P2	-0.014	0.849	0.161	0.029	0.510	<0.001
P3	0.003	0.969	0.241	0.001	0.476	<0.001
P4	0.578	<0.001	0.078	0.293	-0.008	0.918
P5	0.334	<0.001	0.186	0.011	0.100	0.177
P6	0.469	<0.001	0.271	<0.001	0.123	0.097
P7	0.653	<0.001	0.065	0.382	-0.047	0.527
P8 = P10	0.680	<0.001	0.111	0.133	0.101	0.174
P9	0.649	<0.001	0.091	0.221	-0.032	0.665
P11	0.714	<0.001	0.1331	0.071	0.075	0.312
P12	0.677	<0.001	0.116	0.118	0.107	0.105
P14	0.513	<0.001	0.094	0.203	-0.012	0.871
P15 = P17	0.521	<0.001	0.117	0.115	0.113	0.128
P16	0.669	<0.001	0.103	0.162	-0.029	0.700
P18	0.694	<0.001	0.085	0.250	-0.012	0.868

表4 线性回归判定对于 NAFLD 人群肝脏炎症活动度具有预测价值的参数

参数	<i>B</i> 值	<i>SE</i>	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
常量	0.416	0.590	0.705	0.482
P1	0.008	0.003	3.036	0.003
P3	0.030	0.009	3.442	0.001
P6	0.029	0.015	1.930	0.055
P11	-1.875×10^{-4}	<0.001	-2.455	0.015

表5 线性回归判定对于 NAFLD 人群纤维化程度具有预测价值的参数

参数	<i>B</i> 值	<i>SE</i>	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
常量	0.078	0.477	0.164	0.870
P1	-0.003	0.002	-1.962	0.051
lnP2	0.601	0.237	2.534	0.012
lnP3	0.285	0.189	1.506	0.134
P15	0.036	0.015	2.438	0.016

断值,敏感度及特异度分别为70.6%和85.7% ($P < 0.001$);诊断显著炎症活动($\geq A2$)的 AUC 达到 0.874 (95% *CI*:0.817~0.918, $P < 0.001$),以 2.75 为截断值,其诊断敏感度和特异度分别为 73.96%和 93.33% ($P < 0.001$)。ALT 诊断早期炎症($\geq A1$)的 AUC 为 0.638 (95% *CI*:0.534~0.741),诊断显著炎症活动($\geq A2$)的 AUC 达到 0.788 (95% *CI*:0.637~0.939)。

2.4 超声相关多参数诊断模型对 NAFLD 相关肝纤维化的诊断价值分析 相关性分析结果显示,在 15 个参数中 P2、P3 与肝纤维化程度显著相关(r 值分别为 0.510、0.476, P 值均 < 0.001) (表 2)。

在建立多因素回归方程时,为了达到更好的回归效果对 P2、P3 分别与纤维化等级进行曲线拟合,进行对数变换后纳入线性回归方程,建立诊断模型。最终 P1、P2、P3、P15 进入方程(表 5)。用于肝纤维化程度判断的回归模型公式为 $Y = -0.003 \times P1 + 0.601 \times (\ln P2) + 0.285 \times (\ln P3) + 0.036 \times P15 + 0.078$ 。

使用 ROC 曲线对多指标诊断模型进行评估,结果显示,联合诊断模型诊断显著肝纤维化的 AUC 为 0.805 (95% *CI*:0.740~0.869, $P < 0.001$),以 2.00 为截断值,敏感度及特异度分别为 72.27%和 79.69%。对诊断严重肝纤维化的 AUC 为 0.767 (95% *CI*:0.699~0.827, $P < 0.001$),以 2.02 为截断值,敏感度及特异度分别为

77.63%和 66.42%。对诊断早期肝硬化的 AUC 为 0.803 (95% *CI*:0.701~0.906),以 2.24 为截断值,敏感度及特异度分别为 90.00%和 66.47%。P3 (LSM) 诊断显著肝纤维化的 AUC 为 0.762 (95% *CI*:0.692~0.832),诊断严重肝纤维化的 AUC 为 0.743 (95% *CI*:0.670~0.815),诊断早期肝硬化的 AUC 为 0.745 (95% *CI*:0.633~0.856)。

3 讨论

研究^[5,10]表明,NASH 为 NAFLD 人群疾病发展的重要阶段,NASH 患者在 10~15 年的肝硬化发生率高达 15%~25%,远高于 NAFL 人群的 0.6%~3%。因此,及早发现 NASH 患者及 NAFLD 相关肝纤维化患者并通过饮食、运动等干预措施对及早控制疾病进展、延缓甚至逆转疾病进程、减少 NAFLD 相关终末期肝病发生具有重要意义。

临床上,NAFLD 通常使用腹部影像学检查如超声、MRI 检查进行评估。但目前所用超声技术仅能粗略评估 NAFLD 患者的脂肪变情况,其敏感度较低,对于 NAFLD 相关肝纤维化及肝脏炎症的评估效能有限,因此亟需新的、无创的脂肪肝疾病进程定量评估手段。基于瞬时弹性成像的 UAP 用于 NAFLD 肝脂肪变的相对定量检测,但有研究^[11-12]发现当 BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$,皮肤至肝包膜距离 $> 25 \text{ mm}$,UAP 诊断脂肪肝的准确性会下降,并且 UAP 对相邻等级的脂肪变程度鉴定能力仍不十分理想。在本研究中,基于包含 UAP 等参数建立的肝脂肪变评估回归

模型对中度及以上脂肪变的 AUC 可达 0.939, 优于单独使用 UAP, 且增加了稳定性, 为 NAFLD 人群肝脂肪变评估提供了一种可能手段。对于 NAFLD 患者肝脏炎症活动度的判断, 常用 ALT、AST 等生化指标, 然而, 这些指标在 NAFLD 患者中既不能排除、也不能确证 NASH 的存在^[8]。CK-18 是目前反应 NAFLD 相关肝炎最有潜力的指标, 但其 AUC 仅在 0.7 左右, 远不能达到替代指标的要求^[13]。本课题组的前期研究^[14]表明, LSM 对慢性乙型肝炎患者及 NASH 患者相关的肝脏炎症具有较好的评估价值。基于此, 本研究建立了肝脏炎症活动度评估模型, 该模型对早期炎症 ($\geq A1$) 及显著炎症活动 ($\geq A2$) 的 AUC 均在 0.8 以上, 优于 ALT。此外, 本研究还建立了肝纤维化评估模型, 其评估显著肝纤维化的 AUC 为 0.805 (95% CI: 0.740 ~ 0.859), 而 LSM 对显著肝纤维化、严重肝纤维化、早期肝硬化的 AUC 均在 0.75 左右。但其对诊断严重肝纤维化特异度较低, 这可能与样本的选择有关, 在以后的研究中还需进一步优化。

综上所述, 本研究通过对肝弹性检测设备相关参数数据的分析和筛选, 构建了分别用来评价 NAFLD 人群肝脂肪变程度、炎症活动度及肝纤维化程度的 3 个模型, 这对于判断 NAFLD 人群疾病进程, 及时给与干预具有重要意义。尽管本研究按照严格的纳排标准对研究对象进行了筛选, 但仍可能存在一定的局限性。因此, 在临床应用前仍需要更大样本量的验证。

利益冲突声明: 本研究不存在研究者、伦理委员会成员、受试者监护人以及与公开研究成果有关的利益冲突。

作者贡献声明: 鲁凤民、陆伦根、姚明解负责课题设计, 拟定写作思路, 指导撰写文章; 姚明解、文夏杰、王雷婕负责收集数据, 资料分析与撰写论文; 何琼、罗建文负责超声参数解析及技术指导; 范建高、谢青、陈成伟、傅青春、施军平、杨永峰、徐芸负责提供临床数据并指导分析; 鲁凤民、姚明解负责修改论文并最后定稿。

参考文献:

- [1] Committee of Hepatology, Chinese Research Hospital Association; Fatty Liver Expert Committee, Chinese Medical Doctor Association; National Workshop on Fatty Liver and Alcoholic Liver Disease, Chinese Society of Hepatology, et al. Expert recommendations on standardized diagnosis and treatment for fatty liver disease (2019 revised edition) [J]. J Clin Hepatol, 2019, 35 (11): 2426 - 2430. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.11.007.
- [2] YOUNOSSI ZM, KOENIG AB, ABDELATIF D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease - Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes [J]. Hepatology, 2016, 64 (1): 73 - 84. DOI: 10.1002/hep.28431.
- [3] ESTES C, ANSTEE QM, ARIAS -LOSTE MT, et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016 - 2030 [J]. J Hepatol, 2018, 69 (4): 896 - 904. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.05.036.
- [4] DIEHL AM, DAY C. Cause, Pathogenesis, and treatment of nonalcoholic steatohepatitis [J]. N Engl J Med, 2017, 377 (21): 2063 - 2072. DOI: 10.1056/NEJMra1503519.
- [5] DULAI PS, SINGH S, PATEL J, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis [J]. Hepatology, 2017, 65 (5): 1557 - 1565. DOI: 10.1002/hep.29085.
- [6] ANGULO P, KLEINER DE, DAM -LARSEN S, et al. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease [J]. Gastroenterology, 2015, 149 (2): 389 - 397. e10. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.043.
- [7] ZHENG KI, LIU WY, PAN XY, et al. Combined and sequential non-invasive approach to diagnosing non-alcoholic steatohepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease and persistently normal alanine aminotransferase levels [J]. BMJ Open Diabetes Res Care, 2020, 8 (1): e001174. DOI: 10.1136/bmjdr-2020-001174.
- [8] 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]. Obes Facts. 2016, 9 (2): 65 - 90. DOI: 10.1159/000443344.
- [9] BEDOSSA P, FLIP Pathology Consortium. Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease [J]. Hepatology, 2014, 60 (2): 565 - 575. DOI: 10.1002/hep.27173.
- [10] HAGSTRÖM H, NASR P, EKSTEDT M, et al. Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD [J]. J Hepatol, 2017, 67 (6): 1265 - 1273. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.07.027.
- [11] National Workshop on Fatty Liver and Alcoholic Liver Disease, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association; Fatty Liver Expert Committee, Chinese Medical Doctor Association. Guidelines of prevention and treatment for nonalcoholic fatty liver disease: A 2018 update [J]. J Clin Hepatol, 2018, 34 (5): 947 - 957. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.05.007.
- [12] CASTERA L, FRIEDRICH -RUST M, LOOMBA R. Noninvasive assessment of liver disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease [J]. Gastroenterology, 2019, 156 (5): 1264 - 1281. e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.12.036.
- [13] SHEN F, ZHENG RD, MI YQ, et al. Value of a two-step approach with cytokeratin-18 and controlled attenuation parameter in noninvasive differential diagnosis of nonalcoholic steatohepatitis [J]. Chin J Hepatol, 2016, 24 (6): 429 - 434. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2016.06.007.
- [14] WANG L, ZHU M, CAO L, et al. Liver stiffness measurement can reflect the active liver necroinflammation in population with chronic liver disease: A real-world evidence study [J]. J Clin Transl Hepatol, 2019, 7 (4): 313 - 321. DOI: 10.14218/JCTH.2019.00040.

引证本文: YAO MJ, WEN XJ, WANG LJ, et al. Establishment of a model for evaluating the severity of nonalcoholic fatty liver disease based on transient elastography parameters [J]. J Clin Hepatol, 2021, 37 (7): 1614 - 1618.

姚明解, 文夏杰, 王雷婕, 等. 基于瞬时弹性成像技术检测参数的非酒精性脂肪性肝病进展评估模型的建立 [J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37 (7): 1614 - 1618.