



· 专题论著 ·



朱宇莉，医学博士，复旦大学附属中山医院主治医师。主要研究方向为超声弹性成像等新技术在肝脏弥漫性病变如肝脏纤维化、肝硬化及代谢性脂肪性肝病评估中的应用。主持上海市卫生健康委员会青年项目等课题3项，并参与多项国家自然科学基金等课题。以第一作者或通信作者在SCI收录期刊上发表论文7篇，发表中文论著若干。

超声声衰减成像评估肝脂肪变性严重程度的病理学对照研究

朱宇莉¹，包静文¹，王 坤¹，赵倩楠¹，徐庆玥¹，王文平^{1, 2}

1. 复旦大学附属中山医院超声科，上海 200032；
2. 上海市影像医学研究所，上海 200032

[摘要] 目的：以病理组织学检查为金标准，探讨超声声衰减成像（attenuation imaging, ATI）技术无创评估肝脂肪变性严重程度的诊断效能。方法：收集2020年9月—2022年6月于复旦大学附属中山医院就诊并进行肝脏活组织病理学检查或者肝脏良性肿瘤手术的肝脂肪变性患者97例，其中男性56例，女性41例。分析脂肪变性不同病理学等级患者ATI测值的稳定性及差异。采用多元线性回归分析ATI测值的影响因素。采用受试者工作特征（receiver operating characteristic, ROC）曲线评估ATI对肝脂肪变性的诊断效能。结果：分析发现脂肪变性不同病理学等级患者ATI测值组内相关系数（intra-class correlation coefficient, ICC）均大于0.90。不同组间ATI测值差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），但S2组与S3组ATI测值差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。Pearson相关分析显示ATI测值和病理肝脂肪变性程度呈显著正相关（ $r = 0.75$, $P < 0.01$ ），多元回归分析发现肝脂肪变性病理学程度是ATI测值的独立影响因素（ $b = 0.13$, $t = 9.12$, $P < 0.001$ ）。以病理组织学检查结果为金标准，ATI测值诊断肝脂肪变性程度 $\geq S1$ 、 $\geq S2$ 和 $\geq S3$ 的曲线下面积（area under curve, AUC）分别为0.966（95% CI 0.895~0.987）、0.931（95% CI 0.876~0.978）和0.708（95% CI 0.655~0.818）。结论：肝脂肪变性程度是ATI测值的独立影响因素。ATI技术在不同程度的肝脂肪变性的评估中均表现出良好的诊断效能，特别是对较低水平的肝脂肪变性。

[关键词] 声衰减成像；肝脂肪变性；病理组织学检查

中图分类号：R575.5；R445.1 文献标志码：A DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2023.04.003

A pathological control study of ultrasound attenuation imaging in assessing the degree of hepatic steatosis
ZHU Yuli¹, BAO Jingwen¹, WANG Kun¹, ZHAO Qiannan¹, XU Qingyue¹, WANG Wenping^{1,2} (1. Department of Ultrasound, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Shanghai Institute of Medical Imaging, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: WANG Wenping E-mail: puguang61@126.com

[Abstract] **Objective:** To explore the diagnostic performance of ultrasound attenuation imaging (ATI) in assessing the severity of hepatic steatosis using pathohistology as the gold standard. **Methods:** Ninety-seven patients with hepatic steatosis were prospectively

基金项目：国家自然科学基金（82272013）；上海市临床重点专科项目（shslczdzk03501）；上海申康中心重大临床研究项目（SHDC2020CR1031B）

通信作者：王文平 E-mail: puguang61@126.com

collected from September 2020 to June 2022, including 56 male and 41 female patients. The stability and differences of ATI measurements in patients with different steatosis grades were analyzed. Multiple linear regression was used to analyze the factors affecting the ATI measurements. The receiver operating characteristic (ROC) curves were used to assess the diagnostic performance of ATI measurements in diagnosis of hepatic steatosis. **Results:** The analysis found that the intra-class correlation coefficient (ICC) of patients with different pathological grades of hepatic steatosis exceeded 0.90. Significant differences were found in ATI measurement between different groups ($P < 0.05$), but there was no significant difference between S2 and S3 in ATI measurements ($P > 0.05$). Pearson correlation analysis showed a significant positive correlation between ATI measurement and pathological steatosis ($r = 0.75$, $P < 0.01$), and multiple regression analysis found that the degree of liver steatosis was an independent influencing factor of ATI measurement ($b = 0.13$, $t = 9.12$, $P < 0.001$). Taking pathological results as the gold standard, the area under the ROC curve (AUC) of ATI assessing the degree of hepatic steatosis of more than S1, S2 and S3 was 0.966 (95% CI 0.895-0.987), 0.931 (95% CI 0.876-0.978), 0.708 (95% CI 0.655-0.818), respectively. **Conclusion:** The degree of hepatic steatosis was an independent factor influencing the ATI measurement. The ATI technique showed good diagnostic performance in the evaluation of hepatic steatosis, especially for lower levels of hepatic steatosis.

[**Key words**] Attenuation imaging; Hepatic steatosis; Histopathologic examination

非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是世界范围内最常见的慢性肝病, 影响全球约25%以上的人群, 其特征是肝细胞中甘油三酯的过度积累而产生的肝细胞脂肪变性^[1]。NAFLD是一个动态和进展的过程, 肝脂肪变性是NAFLD进展的第一步。早期定量诊断肝脂肪变性程度不仅能有效地评估疾病的严重程度, 而且对指导临床制订干预和治疗措施以逆转疾病恶化至关重要^[2]。然而, 肝脂肪变性的发生、发展没有明显的临床症状, 肝穿刺活检为确认诊断的金标准, 但其为侵入性检查, 不适合于长期随访及大规模的临床筛查^[3]。因此, 早期无创评估肝脂肪变性的程度具有重要的临床意义。本研究以病理组织学检查为金标准, 旨在探讨超声衰减成像 (attenuation imaging, ATI) 在无创评估肝脂肪变性严重程度中的诊断效能。

1 资料和方法

1.1 研究对象

纳入2020年9月—2022年6月临床怀疑存在肝脂肪变性并于复旦大学附属中山医院进行肝脏活组织病理学检查或者肝脏良性肿瘤手术的住院患者。纳入标准: ① 临床或影像学检查怀疑存在肝脂肪变性者; ② 年龄18岁以上; ③ 无慢性肝炎等肝病病史。排除标准: ① 患有病毒性肝炎、药

物性肝炎、寄生虫等感染性肝病、酒精性肝病、自身免疫性肝病、甲状腺功能减退症、全胃肠外营养及豆状核变性等可导致肝脂肪变性的特定疾病; ② 既往接受肝脏疾病相关药物及手术等治疗者。本研究符合《赫尔辛基宣言》伦理学要求, 并通过复旦大学附属中山医院伦理委员会批准, 所有患者均知情且签署知情同意书。

1.2 仪器与方法

采用日本Canon公司生产的Aplio i900彩色多普勒超声诊断仪, 使用i8CX1凸阵探头, 频率1~8 MHz, 深度12~15 cm。超声检查由一名具有8年以上肝脏弹性成像操作经验的医师进行操作。受检者空腹8 h以上, 取平卧位, 右臂上举外展, 充分暴露肋间隙。常规超声检查完成后探头置于右侧季肋部, 垂直于皮肤并选取肝右前叶S5/S6段最大切面, 在二维图像基础上选择ATI模式, 取样范围置于肝包膜下方至少1~2 cm处, 需避开肝内血管、肝包膜及胆囊等结构。嘱患者平静呼吸状态下屏气3~5 s, 待ATI图像稳定后冻结图像并测量 (图1)。测量时感兴趣区 (region of interest, ROI) 避开不均匀高回声区及取样范围顶部橘黄色区域。衰减系数 (attenuation coefficient, AC) 以dB/(cm·MHz⁻¹) 为单位, 立即出现在图像的底部。选取质控因子 $R^2 > 0.90$ 的有效测量值重复10次采集图像并测量数据, 记录并计算AC的均值及标准差。

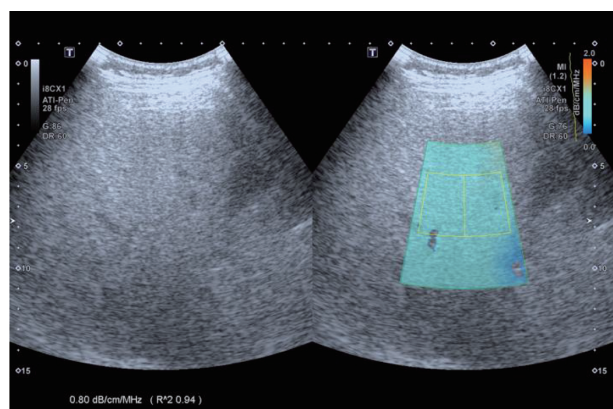


图1 ATI测量示意图

1.3 病理组织学检查

超声引导下采用18 G自动活检装置于肝S5/S6段取2条15~20 mm肝组织, 置于10%甲醛固定液固定, 石蜡包埋, 切片染色, 由病理科医师进行盲法读片, 根据肝细胞脂肪变性程度将肝脏分为S0 (<5%)、S1 (5%~33%)、S2 (33%~66%)、S3 (>66%)。

1.4 统计学处理

采用SPSS 24.0和MedCalc 19.6.1统计软件进行数据分析。计量资料采用Shapiro-Wilk法检验

正态性, 符合正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 不符合正态分布的计量资料以 $M (P_{25}, P_{75})$ 表示; 组内相关系数 (intra-class correlation coefficient, ICC) 分析重复测量的稳定性, $ICC > 0.75$ 表示稳定性良好。组间两两比较采用Kruskal-Wallis检验。Pearson相关分析ATI测值与病理学诊断脂肪肝程度的相关性。采用多元线性回归分析影响ATI测值的因素。采用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线评价ATI对脂肪肝的诊断效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的一般临床资料

本研究最终纳入患者97例, 其中男性56例, 女性41例。年龄19~79岁, 平均 (45.38 ± 14.35) 岁, 体重指数 (body mass index, BMI) $20.4 \sim 39.1 \text{ kg/m}^2$, 平均 $(27.9 \pm 5.63) \text{ kg/m}^2$ 。病理学检查结果显示, S0组17例, S1组27例, S2组25例, S3组28例。入组患者的一般临床资料见表1。

表1 患者的一般临床资料

参数	脂肪变性等级				χ^2/F 值	P值
	S0 (n=17)	S1 (n=27)	S2 (n=25)	S3 (n=28)		
年龄/岁	43.41 ± 14.15	51.85 ± 13.11	41.53 ± 15.19	34.35 ± 11.75 ^a	5.43	<0.01
BMI/ (kg·m ⁻²)	24.76 ± 3.14	26.17 ± 3.59	29.69 ± 4.68	30.03 ± 3.36 ^{ab}	6.63	<0.01
空腹血糖/ (mmol·L ⁻¹)	5.25 ± 0.53	5.67 ± 1.20	5.13 ± 0.78	5.69 ± 1.64	0.89	0.45
总胆固醇/ (mmol·L ⁻¹)	4.46 ± 1.21	4.41 ± 0.97	4.54 ± 0.94	4.88 ± 0.89	0.63	0.60
甘油三酯/ (mmol·L ⁻¹)	1.33 ± 0.52	1.44 ± 0.52	2.32 ± 1.27 ^{ab}	1.74 ± 0.58	4.48	0.07
高密度脂蛋白胆固醇/ (mmol·L ⁻¹)	1.31 ± 0.24	1.22 ± 0.22	1.04 ± 0.21 ^a	1.02 ± 0.18 ^a	5.66	<0.01
低密度脂蛋白胆固醇/ (mmol·L ⁻¹)	2.57 ± 0.91	2.59 ± 0.91	2.34 ± 0.77 ^a	3.01 ± 0.77	1.38	0.26

^a: 与S0组比较, $P < 0.01$; ^b: 与S1组比较, $P < 0.01$ 。

2.2 肝脂肪变性不同病理学等级患者ATI测值分析

肝脂肪变性不同病理学等级患者ATI测值差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。不同组间两两比较发现, S0组和S1组ATI测值与其他各组ATI测值差异有统计学意义 ($P < 0.05$), S2组与S3组ATI

测值差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。分析肝脂肪变性等级患者ATI的ICC发现, ATI测值的总体稳定性均较好, ICC均大于0.90 (表2)。随着脂肪变性等级升高, ATI测值的稳定性增高, 但不同组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表2 不同程度脂肪肝组的ATI测值分析

项目	脂肪变性等级			
	S0	S1	S2	S3
AC/ [dB/ (cm·MHz ⁻¹)]	0.51 ± 0.07	0.73 ± 0.15	0.89 ± 0.17	0.94 ± 0.10
ICC	0.902	0.923	0.951	0.998

2.3 ATI测值的相关影响因素分析

Pearson相关分析显示ATI测值和病理脂肪变性程度呈显著正相关 ($r=0.75$, $P<0.01$)。简单线性回归分析发现病理脂肪变性程度 ($b=0.14$, $t=9.06$, $P<0.001$)、BMI ($b=0.02$, $t=4.78$, $P<0.001$)、甘油三酯 ($b=0.08$, $t=2.84$, $P<0.01$)、高密度脂蛋白胆固醇 ($b=-0.32$, $t=-3.52$, $P<0.001$) 是ATI测值的影响因素。进一步多元线性回归分析发现, 只有病理脂肪变性程度是ATI测值的独立影响因素 ($b=0.13$, $t=9.12$, $P<0.001$, 表3)。

2.4 ATI技术评估肝脂肪变性程度的诊断效能分析

以病理学检查为金标准, 评估ATI测值对不同病理学等级的肝脂肪变性的诊断效能发现, ATI测值诊断肝脂肪变性程度 \geq S1、 \geq S2和 \geq S3的曲线下面积 (area under curve, AUC) 分别为0.966 (95% CI 0.895~0.987)、0.931 (95% CI 0.876~0.978) 和0.708 (95% CI 0.655~0.818), 以最大约登指数确定的最佳诊断界值分别为0.672、0.734、0.815 dB/ (cm·MHz⁻¹) (表4, 图2)。

表3 影响ATI测值的影响因素分析

纳入变量	简单线性回归			多元线性回归		
	b值	t值	P值	b值	t值	P值
病理脂肪变性程度	0.14	9.06	<0.001**	0.13	9.12	<0.001**
BMI	0.02	4.78	<0.001**	0.01	2.12	0.05
年龄	0.00	-1.42	0.16			
空腹血糖	0.02	0.80	0.43			
总胆固醇	0.03	1.09	0.28			
甘油三酯	0.08	2.84	<0.01*	0.15	1.82	0.08
低密度脂蛋白胆固醇	0.03	1.09	0.28			
高密度脂蛋白胆固醇	-0.32	-3.52	<0.01*	-0.02	-0.16	0.88

*: $P<0.01$; **: $P<0.001$ 。

表4 ATI对不同程度脂肪肝的诊断效能

肝脂肪变性程度	ATI界值/ [dB/ (cm·MHz ⁻¹)]	AUC	灵敏度/%	特异度/%	阳性预测值/%	阴性预测值/%
\geq S1	0.672	0.966	85.71	99.01	98.6	61.11
\geq S2	0.734	0.931	96.81	78.57	83.75	95.65
\geq S3	0.815	0.708	95.15	69.45	58.33	96.67

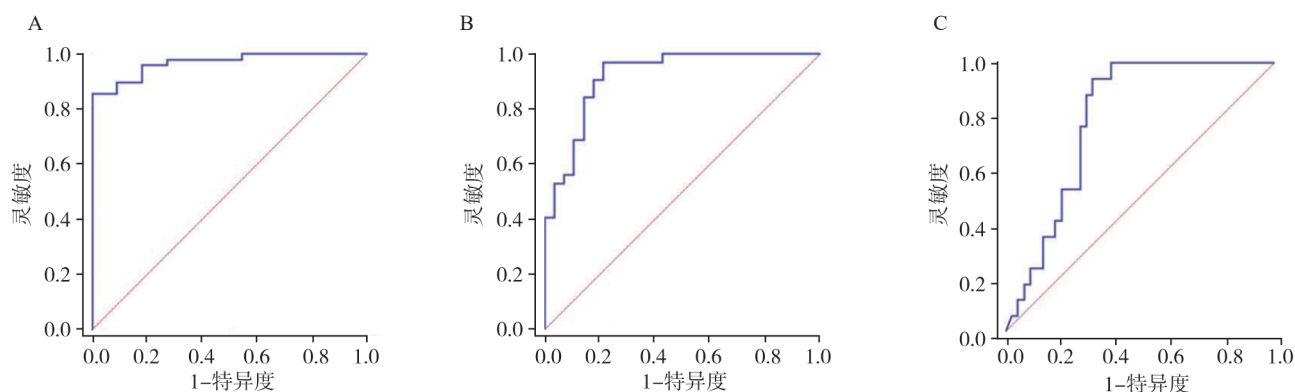


图2 ATI评估不同程度肝脂肪变性的效能分析

A: ATI技术诊断轻度及以上(≥S1)肝脂肪变性(AUC=0.966); B: ATI技术诊断中度及以上(≥S2)肝脂肪变性(AUC=0.931); C: ATI技术诊断重度(≥S3)肝脂肪变性(AUC=0.708)。

3 讨 论

随着全球肥胖和代谢综合症的发病率逐步上升, NAFLD被认为是目前肝病领域面临的巨大挑战。2023年欧洲肝脏研究协会年会提议将其更名为代谢功能障碍相关脂肪性肝病(metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD), 以更好地代表肝脂肪变性为主要病理学特征的肝病。MASLD定义为存在肝脂肪变性且具有5种心血管代谢风险因素中的至少1种。高达1/4的MASLD可能进展为代谢相关脂肪性肝炎(metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH)和纤维化, 若能在疾病的早期进行干预, 则可使病情逆转, 但MASLD患者早期没有明显的临床症状, 早期、无创地检出并精准定量脂肪肝的严重程度是临床迫切的需求^[4]。因此, 本研究以病理组织学检查为金标准, 基于最新的ATI技术评估定量超声无创诊断肝脂肪变性的诊断效能。

本研究结果显示, ATI测值的稳定性总体较高(0.902~0.998), 且随着肝脂肪变性的程度加重, ICC的数值也有所升高, 但差异无统计学意义, 表明该技术在超重及肥胖患者中应用的可行性较高。我们前期的研究^[5]也验证了其稳定性。本研究同时发现, 肝脂肪变性不同病理学等级的患者ATI测值差异有统计学意义, 有望通

过ATI测值进行肝脂肪变性等级的区分, 但进一步两两分析结果显示, 对于肝脂肪变性程度较高的S2和S3级, ATI测值的区分度较低, 与既往相关研究^[6]的结论相一致。因此本研究进一步分析了ATI测值的相关影响因素, 发现只有肝脂肪变性程度是ATI测值的独立影响因素。相关性分析结果显示, ATI测值与病理肝脂肪变性有较高的相关度($r=0.75$)。有研究^[7-8]表明, 以磁共振成像质子密度脂肪分数(magnetic resonance imaging-proton density fat fraction, MRI-PDFF)为诊断标准时, ATI与其有较高的相关度, AUC均大于0.80。Hsu等^[9]对28例脂肪肝患者的研究显示, ATI诊断各级别脂肪肝的AUC均大于0.90。Lee等^[10]的研究得出, ATI诊断轻度及以上肝脂肪变性的AUC大于0.90, 诊断中度及以上及重度肝脂肪变性的AUC均小于0.90(0.88及0.82); 而Jesper等^[11]的研究中ATI诊断轻度及以上重度肝脂肪变性的AUC均大于0.90, 虽然各个研究结果略有差异, 但诊断每一级别肝脂肪变性的诊断效能均较高, 特别对于轻度肝脂肪变性。本研究以病理组织学为金标准, 结果显示ATI测值对不同程度肝脂肪变性均具有良好的诊断效能(AUC为0.708~0.966), 特别是对于轻度及以上的肝脂肪变性的检出诊断效能最高, 且具有较高的灵敏度和特异度, 这对于临床也非常重要。普通灰阶超声是临床最为常用的定性诊断脂肪肝的影像学工具, 但常规超声对轻度脂肪

肝的诊断效能较低,通常只有肝脂肪变性程度大于20%时才可以诊断出^[12]。ATI技术很好地弥补了普通灰阶超声检查的不足,且ATI技术不使用造影剂等增强剂,在保证临床诊断准确度的同时,还具有定量诊断、价格低廉、使用方便、操作较为简单等优点,适用于临床大规模筛查和随访^[13]。

本研究结果中诊断轻度及以上脂肪肝的截断值为0.672 dB/(cm·MHz⁻¹),诊断中度及以上的截断值为0.734 dB/(cm·MHz⁻¹),诊断重度的截断值为0.815 dB/(cm·MHz⁻¹),Hsu等^[9]的研究中截断值分别为0.69、0.78、0.82 dB/(cm·MHz⁻¹),而Jesper等^[11]的研究中ATI诊断中度及以上、重度脂肪肝的截断值分别为0.64、0.68 dB/(cm·MHz⁻¹),显著低于本研究及Hsu等^[9]的研究结果。研究结果的不一致可能与患者来源及病例数不同有关,其次对照既往研究^[9-11]发现仪器与参数设置方面也有所不同,部分研究^[9]采用的是Aplio i800,深度设置为15 cm,而本研究采用Aplio i900,深度设置为12~15 cm,这些因素均可能造成研究结果不一致。

本研究的局限性是单中心研究,病例数相对较少,但本研究的患者均为病理组织学诊断的肝脂肪变性患者。为了进一步规范ATI技术在临床实践中的应用并找到更准确的诊断指标,还需要后续进一步开展多中心大样本的临床研究。

综上所述,ATI测值与病理组织学脂肪变性程度显著相关,肝脂肪变性程度是ATI测值的独立影响因素。ATI技术对不同程度的肝脂肪变性的评估均表现出良好的诊断效能,特别是对轻度肝脂肪变性。

[参 考 文 献]

[1] YOUNOSSI Z, TACKE F, ARRESE M, et al. Global perspectives on nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic

- steatohepatitis [J]. *Hepatology*, 2019, 69(6): 2672-2682.
- [2] FITZPATRICK E. Understanding susceptibility and targeting treatment in non-alcoholic fatty liver disease in children; moving the fulcrum [J]. *Proc Nutr Soc*, 2019, 78(3): 362-371.
- [3] ROCKEY D C, CALDWELL S H, GOODMAN Z D, et al. Liver biopsy [J]. *Hepatology*, 2009, 49(3): 1017-1044.
- [4] 中华医学会肝病学会脂肪肝和乙醇性肝病学组, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 非乙醇性脂肪性肝病防治指南(2018年更新版) [J]. *实用肝脏病杂志*, 2018, 21(2): 177-186.
- [5] 包静文, 朱宇莉, 徐庆玥, 等. 超声声衰减成像评估代谢相关脂肪性肝病肝脂肪变程度的应用价值 [J]. *中华超声影像学杂志*, 2021, 30(10): 868-873.
- [6] BAE J S, LEE D H, LEE J Y, et al. Assessment of hepatic steatosis by using attenuation imaging: a quantitative, easy-to-perform ultrasound technique [J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(12): 6499-6507.
- [7] TADA T, KUMADA T, TOYODA H, et al. Attenuation imaging based on ultrasound technology for assessment of hepatic steatosis: a comparison with magnetic resonance imaging-determined proton density fat fraction [J]. *Hepatol Res*, 2020, 50(12): 1319-1327.
- [8] KWON E Y, KIM Y R, KANG D M, et al. Usefulness of US attenuation imaging for the detection and severity grading of hepatic steatosis in routine abdominal ultrasonography [J]. *Clin Imaging*, 2021, 76: 53-59.
- [9] HSU P K, WU L S, SU W W, et al. Comparing the controlled attenuation parameter using FibroScan and attenuation imaging with ultrasound as a novel measurement for liver steatosis [J]. *PLoS One*, 2021, 16(10): e0254892.
- [10] LEE D H, CHO E J, BAE J S, et al. Accuracy of two-dimensional shear wave elastography and attenuation imaging for evaluation of patients with nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2021, 19(4): 797-805.e7.
- [11] JESPER D, KLETT D, SCHELLHAAS B, et al. Ultrasound-based attenuation imaging for the non-invasive quantification of liver fat—a pilot study on feasibility and inter-observer variability [J]. *IEEE J Transl Eng Health Med*, 2020, 8: 1800409.
- [12] DASARATHY S, DASARATHY J, KHIYAMI A, et al. Validity of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis: a prospective study [J]. *J Hepatol*, 2009, 51(6): 1061-1067.
- [13] SUGIMOTO K, MORIYASU F, OSHIRO H, et al. The role of multiparametric US of the liver for the evaluation of nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Radiology*, 2020, 296(3): 532-540.

(收稿日期: 2023-06-28 修回日期: 2023-07-14)