

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

龚黎 韩浩 刘姣 张捷 吴敏

摘要 目的 探讨声辐射力脉冲成像(ARFI)技术无创定量评估 2 型糖尿病患者非酒精性脂肪肝(NAFLD)程度的临床应用价值。方法 将 201 例 2 型糖尿病患者分为非酒精性脂肪肝(NAFLD)组 95 例和正常肝脏组 106 例,再根据肝功能相关指标将 NAFLD 组分为肝功能正常亚组 39 例和肝功能不全亚组 56 例。应用 ARFI 技术对所有患者的肝脏弹性进行测定并比较;建立 ARFI 值诊断 NAFLD 的受试者工作特征(ROC)曲线,并计算其曲线下面积;将 ARFI 值与患者一般资料、血液实验室指标进行相关性分析。结果 NAFLD 组 ARFI 值为 (1.07 ± 0.18) m/s,较正常肝脏组 $[(1.23 \pm 0.18)$ m/s] 减低,差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。肝功能不全亚组 ARFI 值为 (1.01 ± 0.16) m/s,较肝功能正常亚组 $[(1.10 \pm 0.19)$ m/s] 升高,差异有统计学意义 ($P = 0.022$)。ARFI 值诊断 NAFLD 的临界值为 1.06 m/s,ROC 曲线下面积为 0.745,95% 可信区间为 0.616~0.814,敏感性为 88.7%,特异性为 45.7%。NAFLD 组患者中 ARFI 值与甘油三酯、体质量指数均呈负相关 ($r = -0.418, -0.243$, 均 $P < 0.05$)。结论 ARFI 技术可定量诊断 2 型糖尿病患者 NAFLD,有助于评估其肝脏脂肪变性的程度,具有良好的临床应用价值。

关键词 声辐射力脉冲成像;糖尿病,2 型;非酒精性脂肪肝;甘油三酯

[中图法分类号] R575.5; R445.1

[文献标识码] A

Non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus patients using acoustic radiation force impulse imaging

GONG Li, HAN Hao, LIU Jiao, ZHANG Jie, WU Min

Department of Ultrasound Diagnosis, Drum Tower Hospital Affiliated to Nanjing University, Nanjing 210008, China

ABSTRACT Objective To evaluate the effectiveness of acoustic radiation force impulse imaging (ARFI) technique in non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients. **Methods** Two hundred and one T2DM patients undergoing routine liver Doppler ultrasound examination were enrolled in this study, including 95 patients with NAFLD (NAFLD group) and 106 patients without NAFLD (control group). According to the serum biochemical parameters, the 95 T2DM patients with NAFLD were further divided into two subgroups, NAFLD with normal hepatic function (NAFLD-normal) and NAFLD with hepatic insufficiency (NAFLD-HI). The liver elasticity of all T2DM patients were assessed with ARFI technique. The ARFI parameters were compared between the 3 groups. The effectiveness of the ARFI technique was evaluated by receiver-operator curve (ROC). Correlation analysis was also made between ARFI parameters, general data and blood biochemical parameters. **Results** The mean ARFI parameters of NAFLD group and controls group were (1.07 ± 0.18) m/s and (1.23 ± 0.18) m/s. ARFI parameter of NAFLD group was significantly lower than that of control group ($P < 0.01$). The ARFI parameter of NAFLD-HI patients was higher than that of NAFLD-normal patients $[(1.01 \pm 0.16)$ m/s vs. (1.10 ± 0.19) m/s], there was significant different ($P = 0.022$). The area under the ROC curve was 0.745 (95% CI: 0.616~0.814), and the sensitivity and specificity at the optimal cut-off point on ROC (1.06 m/s) were 88.7% and 45.7%, respectively. ARFI parameter in NAFLD was correlated with triglyceride and body mass index ($r = -0.418, -0.243$, both $P < 0.05$). **Conclusion** ARFI technique is effective in quantitatively assessing NAFLD in T2DM patients, as well as evaluating the severity of the liver fatty degeneration.

KEY WORDS Acoustic radiation force impulse imaging; Diabetes mellitus, type 2; Non-alcoholic fatty liver disease; Triglyceride

基金项目:南京市医药卫生科研项目(YKK14077)

作者单位:210008 南京市,南京大学医学院附属南京鼓楼医院超声诊断科

通信作者:吴敏,Email:13770703868@163.com

2 型糖尿病患者易合并肥胖、高血压及高血脂,从而引发代谢综合征(metabolic syndrome, MS)。MS 以中心肥胖或超重、血脂紊乱、高血压、糖尿病或糖耐量异常,以及胰岛素抵抗为主要临床表现的一组症候群^[1]。近年来随着生活水平的提高,饮食结构及生活方式发生变化,导致 MS 的发病率急剧上升,肥胖和非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的发病率也随之上升。由于 NAFLD 潜在的危害性和及时干预的可逆性,早期明确诊断 NAFLD 程度显得尤为重要。声辐射力脉冲成像(acoustic radiation force impulse imaging, ARFI)技术是近年发展的实时动态超声弹性成像技术,可用于评价肝脏组织的弹性。本研究应用 ARFI 技术定量评估 2 型糖尿病患者 NAFLD 程度,旨在探讨其临床应用价值。

资料与方法

一、研究对象

选取 2014 年 12 月至 2015 年 5 月我院内分泌科 2 型糖尿病住院患者 201 例,按照 2010 年 NAFLD 诊疗指南标准^[2]分为 NAFLD 组 95 例,男 62 例,女 33 例,年龄 23~81 岁,平均(54.92±12.99)岁;正常肝脏组 106 例,男 69 例,女 37 例,年龄 20~85 岁,平均(58.07±14.72)岁。再根据实验室指标将 NAFLD 组 95 例患者分为肝功能不全亚组(56 例)和肝功能正常亚组(39 例)。排除标准:1 型糖尿病、妊娠糖尿病及其他特殊类型糖尿病;入选前 1 个月内使用可能影响糖代谢的药物史;恶性肿瘤史;严重精神疾病史;大量饮酒史;药物性、病毒性、自身免疫性肝炎及肝硬化病史。所有患者均签署知情同意书。

二、仪器与方法

使用西门子 Acuson S 2000 彩色多普勒超声诊断仪,4C1 凸阵探头频率 1.5~4.0 MHz。患者取仰卧位及左侧卧位,经剑突下、右肋缘下及右肋间途径连续滑动扫查,常规检查肝内结构。再切换到 ARFI 模式,所有患者均选择肝脏右前叶较均匀的肝实质,避开脉管系统,测量时维持探头与扫查部位的垂直和固定,取样深度范围选择距离肝表面 4~5 cm,嘱患者在平静状态下呼气末屏住呼吸,在同一个屏气周期内测量 3 次,取平均值作为 ARFI 值。

NAFLD 超声诊断标准^[2]:①肝区近场回声弥漫性增强(强于肾脏和脾脏),远场回声逐渐衰减;②肝内管道结构显示不清;③肝脏轻至中度肿大,边缘角圆钝;④CDFI 提示肝内彩色血流信号减少或不易显示,但肝

内血管走向正常;⑤肝右叶包膜及横膈回声显示不清或不完整。具备上述第①项及第②~⑤项中任意一项者诊断为脂肪肝。所有患者接受均于同日行血液实验室检查和 ARFI 检测。

三、一般资料收集和实验室指标测量

测量身高、体质量、腰围、腹围及臀围、饮酒量,计算体质量指数(BMI)和腰臀比。

所有患者晨起空腹时取静脉血测定谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、谷酰转氨酶(γ -GGT)、空腹血糖(FPG)、血甘油三酯(TG)及血总胆固醇(TC)等。ALT、AST、 γ -GGT 三项中任意一项数值超出正常值范围,则认为是肝功能不全。

四、统计学处理

应用 SPSS 17.0 统计软件,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较行 *t* 检验。建立 ARFI 值诊断 NAFLD 的受试者工作特征(ROC)曲线,计算其曲线下面积。NAFLD 组患者 ARFI 值与其一般资料、实验室指标的相关性分析采用 Spearman 相关分析法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、各组一般资料和实验室指标比较

各组一般资料和实验室指标比较情况见表 1。NAFLD 组两个亚组的 BMI、腰臀比、 γ -GGT 和 TG 浓度均较正常肝脏组升高,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);肝功能不全亚组的 ALT、AST 及 γ -GGT 浓度均较肝功能正常亚组增加,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。

二、各组 ARFI 值比较

NAFLD 组 ARFI 值为(1.07±0.18)m/s,较正常肝脏组[(1.23±0.18)m/s]减低,差异有统计学意义($P<0.01$)。其中肝功能不全亚组 ARFI 值为(1.01±0.16)m/s,较肝功能正常亚组[(1.10±0.19)m/s]升高,差异有统计学意义($P=0.022$)。见图 1~3。

三、ROC 曲线分析

根据 ARFI 值检查结果绘制 ROC 曲线图,计算出其曲线下面积为 0.745。ARFI 值 1.06 m/s 为最佳诊断临界点,95%可信区间 0.616~0.814,其诊断的敏感性 88.7%,特异性 45.7%。见图 4。

四、相关性分析

NAFLD 组 ARFI 值与实验室指标和一般资料的相关性分析结果显示,ARFI 值与 TG 和 BMI 指数均呈负相关($r=-0.418$ 、 -0.243 ,均 $P<0.05$)。

表 1 各组患者一般资料和实验室指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	BMI(kg/m ²)	腰臀比	ALT(U/L)	AST(U/L)	γ -GGT(U/L)	FPG(mmol/L)	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)
正常肝脏组	22.79±2.92	0.90±0.06	25.73±42.45	20.30±15.59	55.27±38.57	8.08±3.30	1.16±0.56	4.17±1.00
NAFLD 组								
肝功能正常亚组	26.09±2.93 [△]	0.93±0.05 [△]	26.24±11.72	19.91±6.29	26.41±9.70 [△]	8.08±2.70	2.00±1.00 [△]	4.68±1.14
肝功能不全亚组	26.88±3.11 [△]	0.93±0.07 [△]	42.00±25.41 ^{*△}	26.78±13.67 ^{*△}	80.82±42.73 ^{*△}	8.48±2.99	1.81±0.90 [△]	4.50±1.02 [△]

与正常肝脏组比较, [△] $P<0.05$; 与肝功能正常亚组比较, ^{*} $P<0.05$ 。BMI: 体质指数; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; γ -GGT: 谷酰转氨酶; FPG: 空腹血糖; TG: 血甘油三酯; TC: 血总胆固醇。



图 1 NAFLD 组肝功能正常亚组, ARFI 值 0.86 m/s 图 2 NAFLD 组肝功能不全亚组, ARFI 值 1.10 m/s 图 3 正常肝脏组, ARFI 值 1.24 m/s

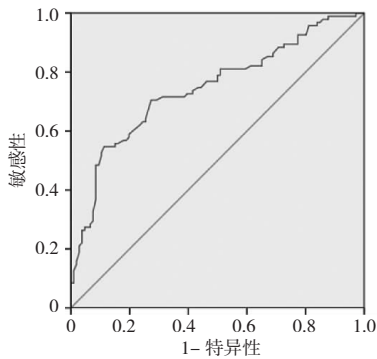


图 4 ARFI 值诊断 NAFLD 的 ROC 曲线图

讨 论

近年来 MS 和 2 型糖尿病的发病率急剧上升, 其发病原因十分复杂, 发病机制尚未完全明了。一般认为, 肥胖和胰岛素抵抗是 MS 发病的中心环节。NAFLD 是一种无过量饮酒史, 以肝实质细胞脂肪变性和脂肪贮存为特征的临床病理综合征, 包括单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎、非酒精性脂肪性肝硬化/肝硬化三个病理过程。流行病学和临床研究^[3-4]表明 NAFLD 与血糖异常、高胰岛素血症、脂代谢紊乱、高血压病及肥胖症等共存, 早期判断 NAFLD 程度也因其病变过程具有可逆性, 具有重要意义。

肝穿刺活检是诊断和分期 NAFLD 的金标准, 但因其是有创检查, 并发症较多及标本取样存在误差等不足, 难以作为常规检查手段广泛开展^[5]; 1H-磁共振波谱测定肝脏脂肪含量虽已被国外多项大型临床研究

实验采用, 被称为“无创定量肝脏脂肪含量金标准”, 但其检查耗时长, 费用昂贵, 难以反复应用。因此探索一种简便易行、准确性高及重复性强的非创伤性脂肪肝定量诊断技术, 是目前临床研究的热点。超声检查因其简便、经济、无创伤性, 长期以来被广泛应用于临床检查。ARFI 是近年来推出的超声弹性成像技术, 可用于定量评价肝脏的组织弹性, 其是一种实时动态超声弹性成像技术, 利用短时程(<1 s)、聚焦声脉冲作用于组织感兴趣区, 使其产生瞬时、微米级位移(1~10 μ m), 同时发射脉冲序列探测组织位移, 位移大小取决于组织弹性^[6]。声脉冲辐射力使组织产生纵向压缩及横向振动, 横向振动以剪切波方式向周边传播。利用剪切波相邻波峰时间差及波长可计算剪切波速度, 可间接反映组织弹性。本研究通过测量 ARFI 值探讨其与 2 型糖尿病 NAFLD 患者的相关性。

目前应用 ARFI 技术对 NAFLD 进行定量诊断的研究刚起步, 尚无明确的 NAFLD 脂肪变性程度分级的诊断标准。研究^[7]表明, ARFI 技术可以明确区分鸡肝脏脂肪变性与正常肝脏, 其剪切波速度与脂肪肝的组织学分级明显相关。本研究中 NAFLD 组的 ARFI 值低于正常肝脏组, 差异有统计学意义($P<0.05$), 说明肝脏在脂肪变性过程中, 硬度较正常肝脏降低, 弹性升高。通过绘制 ROC 曲线, 得到 ARFI 的临界值为 1.06 m/s, 其对应的曲线下面积为 0.745, 敏感性为 88.7%, 特异性为 45.7%, 说明 ARFI 值对诊断 NAFLD 有一定的临床价值。

研究^[8]表明, 2 型糖尿病合并 MS 患者血清肝酶水

平均明显增高,且以 ALT 与 MS 相关最为明显。而 2 型糖尿病 MS 与血清 γ -GGT 水平相关,BMI、TG 等是血清 γ -GGT 升高的独立危险因素^[9]。肝功能不全组的ARFI 值较肝功能正常组升高,说明肝脏的硬度增加。这一结果提示,NAFLD 患者中的肝功能不全者,其肝脏脂肪变性程度可能已进展到脂肪性肝炎阶段,肝脏的硬度随之升高,弹性降低。金晔等^[10]应用 ARFI 技术检测大鼠的肝脏脂肪变性的研究中发现,剪切波速度与脂肪性肝炎显著相关,应用 ARFI 诊断脂肪性肝炎的临界值为 1.09 m/s,其对应的 ROC 曲线下面积为 0.91,本研究结果与其基本一致。

由于肝脏是调节和控制糖脂代谢的中枢器官,肝脏脂肪贮积在代谢紊乱相关性疾病的发病中起着关键作用。NAFLD 与 2 型糖尿病关系密切,二者互为发生的危险因素。而伴有 2 型糖尿病的 NAFLD 患者,其肝脏更易发生脂肪性肝炎和肝硬化,因此对 2 型糖尿病人群进行早期脂肪肝诊断和分级,及时进行干预具有积极的临床意义。本研究 NAFLD 组患者中,通过 ARFI 值与 FPG、TG、TC、BMI 及腰臀比进行相关性分析后发现:ARFI 值与 TG 和 BMI 指数均呈负相关,即 TG 和 BMI 指数升高则 ARFI 值也随之降低。提示当常规肝脏超声难以判断脂肪肝程度时,ARFI 值可有助于综合判断脂肪肝的严重程度。

本研究中 ARFI 值与 FPG 水平无相关性,可能是因为本研究入选对象均为 2 型糖尿病患者,FPG 水平均超出正常范围;ARFI 值与 TC 和腰臀比也无相关性,可能由于样本量较小,尚需要更多的研究进一步证实。

综上所述,ARFI 技术定量测定 2 型糖尿病患者的肝脏弹性数值,有助于超声医师和临床医师对 2 型糖

尿病患者 NAFLD 的诊断,也有助于评估脂肪肝的程度及其疗效。

参考文献

- [1] Alberti KG,Zimmet P,Shaw J.Metabolic syndrome:a new world-wide definition.A consensus statement from the international diabetes federation[J].Diabet Med,2006,23(5):469-480.
- [2] 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组.非酒精性脂肪性肝病诊疗指南[J].中华肝病杂志,2010,18(3):163-166.
- [3] Chang Y,Jung HS,Yun KE,et al.Metabolically healthy obesity is associated with an increased risk of diabetes independently of nonalcoholic fatty liver disease[J].Obesity (Silver Spring),2016,24(9):1996-2003.
- [4] Lallukka S,Yki-J, Rvinen H.Non-alcoholic fatty liver disease and risk of type 2 diabetes[J].Best Pract Res Clin Endocrinol Metab,2016,30(3):385-395.
- [5] Zielinsky P,Nicoloso LH,Firpo C,et al.Alternative parameters for echocardiographic assessment of fetal diastolic function[J].Braz J Med Biol Res,2004,37(1):31-36.
- [6] Nightingale K,Soo MS,Nightingale R,et al.Acoustic radiation force impulse imaging:in vivo demonstration of clinical feasibility[J].Ultras Med Biol,2002,28(2):227-235.
- [7] Guzman Aroca F,Ayala I,Serrano L,et al.Assessment of liver steatosis in chicken by using acoustic radiation force impulse imaging: preliminary results[J].Eur Radiol,2010,20(10):2367-2371.
- [8] 魏雪芳,王咏波,熊红萍.2 型糖尿病合并代谢综合征患者肝酶变化及相关性研究[J].中国现代医学杂志,2014,24(1):41-44.
- [9] 张甜,李明珍,孙丽荣,等.2 型糖尿病患者代谢综合征组分与血清谷氨酰转氨酶的相关性研究[J].天津医科大学学报,2015,21(3):248-251.
- [10] 金晔,陈亚青,李晓明,等.声脉冲辐射力成像技术评价大鼠脂肪性肝炎的研究[J].临床超声医学杂志,2014,16(1):5-8.

(修回日期:2016-10-12)

《临床超声医学杂志》征订启事

《临床超声医学杂志》是经国家科委批准,集超声影像诊断、治疗、工程及基础研究为一体的科技刊物。国内外公开发行,月刊。为“中国科技论文统计源期刊”、“中国科技核心期刊”。设有临床研究、实验研究、综述、经验交流、临床报道、病例报道、述评、专家讲座、工程技术及译文等栏目。以各级超声医学工作者、相关临床专业医师及医学院校师生为主要读者对象。

本刊刊号:ISSN 1008-6978;CN 50-1116/R;邮发代号 78-116。

每期定价:16 元,全年 192 元(含邮寄费)。请到全国各地邮局订阅,也可直接向本刊编辑部订阅。

地址:重庆市渝中区临江路 74 号,重庆医科大学附属第二医院内,临床超声医学杂志编辑部。邮编:400010

电话:023-63811304 023-63693117 Email:lccscq@vip.163.com