

点剪切波弹性成像与瞬时弹性成像评估非酒精性脂肪肝患者肝纤维化分期的 Meta 分析

李玲子 杨 倩 马晓鸣

摘 要 **目的** 应用 Meta 分析系统评价点剪切波弹性成像(pSWE)与瞬时弹性成像(TE)对非酒精性脂肪肝(NAFLD)患者肝纤维化分期的诊断效能。**方法** 计算机检索万方数据库、中国生物医学文献数据库、中国知网、PubMed、Web of Science、Embase 和 Cochrane Library 数据库,搜索关于 pSWE 和 TE 诊断 NAFLD 患者肝纤维化分期的相关文献,检索时间均为建库至 2023 年 2 月 1 日。由两名研究人员分别独立筛选文献、提取资料并进行偏倚风险评估,采用 I^2 检验探索各研究间的异质性;采用双变量混合效应模型分析并比较两种方法对 NAFLD 患者肝纤维化分期的诊断效能。**结果** 最终纳入 14 篇文献,其中应用 TE 检测 8 篇,应用 pSWE 检测 3 篇,同时应用 TE 和 pSWE 检测 3 篇,TE 与 pSWE 检测失败率比较差异有统计学意义(10.2% vs. 0.9%, $P < 0.05$)。Meta 分析结果显示,pSWE 诊断 NAFLD 患者 $\geq F2$ 、 $\geq F3$ 、F4 期肝纤维化的综合受试者工作特征曲线的曲线下面积分别为 0.85[95%CI(可信区间):0.82 ~ 0.88]、0.95(95%CI:0.91 ~ 0.97)、0.93(95%CI:0.91 ~ 0.96);TE 的曲线下面积分别为 0.83(95%CI:0.82 ~ 0.85)、0.90(95%CI:0.89 ~ 0.93)、0.94(95%CI:0.91 ~ 0.96),两种方法的曲线下面积比较差异均无统计学意义。剔除引起异质性的异常数据后,亚组分析显示,pSWE 诊断 $\geq F2$ 、 $\geq F3$ 、F4 期肝纤维化的合并阳性似然比和阴性似然比分别为 2.69、2.24、2.68 和 0.07、0.28、0.21,TE 的合并阳性似然比和阴性似然比分别为 3.22、6.27、11.28 和 0.31、0.24、0.11。Deeks' 漏斗图显示,pSWE 和 TE 诊断肝纤维化不同分期的文献数据均无明显的发表偏倚(均 $P > 0.05$)。**结论** pSWE 和 TE 均可无创、准确地诊断 NAFLD 患者肝纤维化分期,尤其对 $\geq F3$ 、F4 期肝纤维化具有较高的诊断效能。

关键词 剪切波弹性成像;瞬时弹性成像;非酒精性脂肪肝;肝纤维化;Meta 分析

[中图法分类号]R445.1;R575.5

[文献标识码]A

Point shear wave elastography and transient elastography in the assessment of liver fibrosis stage in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and Meta-analysis

LI Lingzi, YANG Qian, MA Xiaoming

Department of Ultrasound, Tianjin Dongli Hospital, Tianjin 300399, China

ABSTRACT Objective To systematically evaluate the diagnostic efficacy of point shear wave elastography (pSWE) and transient elastography (TE) for liver fibrosis staging in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Methods** A computerized search of Wanfang database, China Biomedical Literature Database, China Knowledge Network, PubMed, Web of Science, Embase and Cochrane Library databases was performed to search for literature related to the diagnosis of liver fibrosis staging in NAFLD patients by pSWE and TE. All searches were conducted from the time of database construction to February 1, 2023. Two researchers independently screened the literature, extracted the data and assessed the risk of bias, I^2 test was used to explore the heterogeneity among studies, and the bivariable mixed effect model was used to analyze and compare the diagnostic efficiency of the two methods in the liver fibrosis staging in NAFLD patients. **Results** Fourteen papers were finally included, of which eight applied TE, three applied pSWE, and three applied TE and pSWE, there was a statistically significant difference in failure detection rate between the two methods (10.2% vs. 0.9%, $P < 0.05$). The results of the Meta-analysis showed that the

comprehensive area under the curve of pSWE in the diagnosis of NAFLD patients with liver fibrosis at $\geq F2$, $\geq F3$ and F4 stages were 0.85 [95% confidence interval (CI): 0.82 ~ 0.88], 0.95 (95%CI: 0.91 ~ 0.97), and 0.93 (95%CI: 0.91 ~ 0.96), respectively. While the comprehensive area under the curve of TE were 0.83 (95%CI: 0.82 ~ 0.85), 0.90 (95%CI: 0.89 ~ 0.93) and 0.94 (95%CI: 0.91 ~ 0.96), the difference in comprehensive area under the curve between the two methods was not statistically significant. After excluding the outlier data that caused heterogeneity, subgroup analysis showed that the combined positive likelihood ratio and negative likelihood ratio of pSWE in the diagnosis of liver fibrosis at $\geq F2$, $\geq F3$ and F4 stages were 2.69 and 0.07, 2.24 and 0.28, 2.68 and 0.21, respectively. The combined positive likelihood ratio and negative likelihood ratio of TE were 3.22 and 0.31, 6.27 and 0.24, and 11.28 and 0.11, respectively. Deeks' funnel plot showed no significant publication bias of the literature data for diagnosing different degrees of liver fibrosis by pSWE and TE (both $P > 0.05$). **Conclusion** Both pSWE and TE can diagnose the liver fibrosis stage in NAFLD patients non-invasively and accurately, especially in the $\geq F3$ and F4 liver fibrosis stages.

KEY WORDS Shear wave elastography; Transient elastography; Nonalcoholic fatty liver disease; Liver fibrosis; Meta-analysis

目前非酒精性脂肪肝 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 已成为全球范围内的慢性疾病,严重影响 90% 的肥胖人群和 15% ~ 40% 的普通人群的健康^[1-2]。其是代谢综合征的一部分,且与 2 型糖尿病和胰岛素抵抗相关,约 25% 的 NAFLD 患者可能发展为肝纤维化,10% ~ 20% 的患者可能发展为肝硬化,4% 的患者可能发展为肝癌^[3-4]。因此及时诊断肝纤维化并评估其严重程度对患者后续治疗方案制定及预后预测均有至关重要的作用^[5]。临床工作中,肝活检被视为诊断 NAFLD 及肝纤维化的“金标准”,但因有创、并发症的发生风险高且费用昂贵导致其临床应用受限^[6-7]。超声弹性成像是一种无创的肝纤维化评估方法,在慢性肝脏疾病的诊断中,其通过检测肝组织内部弹性模量的变化评估肝纤维化分期。临床常用的超声弹性成像方法包括点剪切波弹性成像 (point shear wave elastography, pSWE) 和瞬时弹性成像 (transient elastography, TE)^[8-9]。TE 目前已被推荐为评估肝纤维化分期的重要方法^[10-11]; pSWE 拥有较大的取样区,可对肝脏整体的纤维化情况进行判断,避免了主观因素影响,具有更高的诊断效能。既往发表的关于 pSWE 和 TE 诊断肝纤维化的 Meta 分析纳入受试者的病因不同,且较少研究 NAFLD 患者,目前尚缺乏 pSWE 和 TE 评估 NAFLD 患者肝纤维化分期的高质量研究。基于此,本研究就 pSWE 和 TE 无创评估 NAFLD 患者肝纤维化分期的诊断效能进行系统评价并进行比较。

资料与方法

一、检索策略

计算机检索万方数据库、中国生物医学文献数据库、中国知网、PubMed、Web of Science、Embase 和 Cochrane Library 数据库,检索时间均为建库至 2023 年 2 月 1 日。由两名研究人员按照共同制定的检索策略独立检索。搜索关于 pSWE 和 TE 诊断 NAFLD 患者肝纤维化分期的相关文献,包括学位论文、会议论文及未发表的文献,必要时采用手工检索以保证文献检索的全面性。中文检索词包括“非酒精性脂肪肝”“非酒精性”“脂肪肝”“点剪切波弹性成像”“瞬时弹性成像”“声辐射力脉冲成像”“肝脏硬度”“灵敏度”“特异度”“阳性似然比”“阴性似然比”“受试者工作特征曲线”。英文检索词包括“non-alcoholic fatty liver disease”“nonalcoholic fatty liver”“nonalcoholic steatohepatitis”“NAFLD”“NASH”“fatty liver”“acoustic radiation force impulse imaging”“FibroScan”“transient elastography”“TE”“pSWE”“point shear wave elastography”“liver stiffness”“sensitivity”“specificity”“positive likelihood ratio”“negative likelihood ratio”“receiver operating characteristic curve”。

二、纳入及排除标准

1. 纳入标准:①研究类型为观察性研究,无论是否发表,无论是否采用了随机方法和分配隐藏;②文献语种限英文和中文;③研究对象均为行 pSWE 和 (或) TE 检查评估肝纤维化分期的 NAFLD 患者,检查时间、地点不限。

2. 排除标准:①既往有肝脏损害病史者,如慢性丙型肝炎、合并活动性乙型肝炎病毒感染、自身免疫性肝病;②可疑吸毒者、酗酒者;③未使用肝活检结果作为金标准;④动物实验、综述、个案报道、述评和系统

评价;⑤无法获取全文。

三、文献筛选及资料提取

由两名研究人员独立对文献进行筛选,并按照纳入与排除标准提取数据,包括研究的第一作者、发表年份、国家、样本量、患者年龄、肝纤维化分期及对应的截断值、灵敏度、特异度、曲线下面积等,以及临床试验设计方法和有无基金支持。以病理结果为金标准,采用肝纤维化 Metavir 分级法^[12]分为 F0~F4 期,具体为:F0,无肝纤维化;F1,汇管区纤维化但无纤维间隔,即早期肝纤维化;F2,汇管区纤维化伴少量间隔,即严重肝纤维化;F3,间隔纤维化,即晚期肝纤维化;F4,肝硬化。缺失数据若无法从原始文章中获得则记录为数据无法获得;若信息无法提取或模糊不明,尽可能与原作者取得联系以获取明确信息;若数据不确定或两名研究人员的意见出现分歧则通过进一步讨论达成共识。

四、文献质量评价

根据 Cochrane 系统评价中诊断准确性试验质量评价工具 (QUADAS-2) 标准,对纳入文献的质量进行独立的偏倚风险评估,包括 4 个关键因素 (研究对象、待评价的诊断试验、金标准、病例流程和诊断试验与金标准的时间间隔)。此外,本研究还评估了 pSWE

和 TE 是否按照生产厂家的说明书进行操作,即至少需要 10 次成功测量,超过 60% 的成功率 (成功测量次数/总测量次数) 且四分位距间距 (第 75 百分位数与第 25 百分位数差值) < 30%, 计算 pSWE 和 TE 检测失败率。

五、统计学处理

应用 RevMan 5.3 及 Stata 15.0 软件,采用双变量混合效应荟萃分析模型分析 pSWE 和 TE 的诊断效能,根据四格表计算并比较 pSWE 与 TE 的合并灵敏度、特异度、阳性似然比、阴性似然比及其 95% 可信区间 (95%CI)。绘制综合受试者工作特征 (SROC) 曲线评估两种方法对肝纤维化分期的诊断效能。异质性分析采用 *I*² 检验,若 *I*² > 50%, 提示组间存在高度异质性。采用 Deeks' 检验评估最终数据的发表偏倚。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

一、文献筛选结果

初步检索出 1405 篇文献,对文献的题目、摘要及全文进行阅读,经过逐层筛选最终纳入 14 篇文献^[5,13-25],均为英文文献;共纳入 2460 例患者。文献筛选流程见图 1。

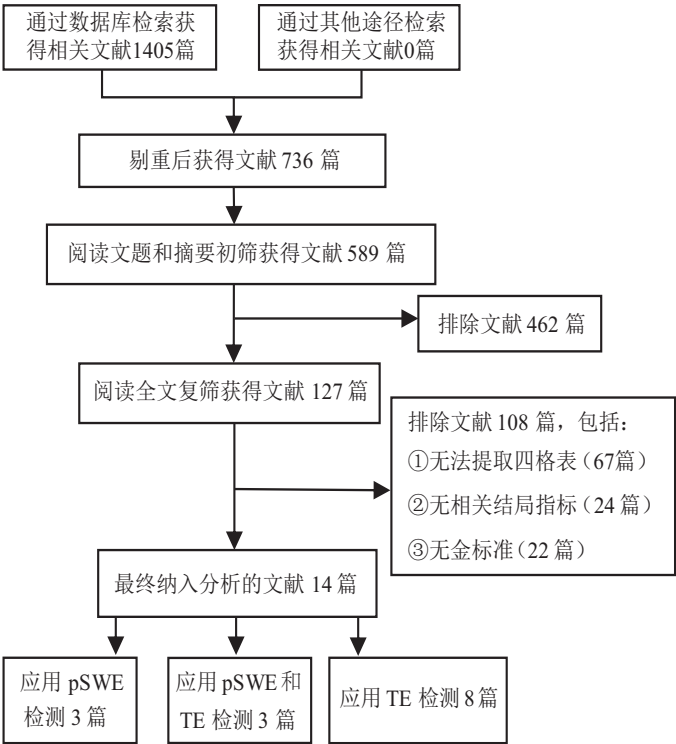


图 1 文献筛选流程图

二、纳入文献的基本特征

14 篇文献的基本特征见表 1。其中应用 TE 检测 8 篇^[5,19-25],应用 pSWE 检测 3 篇^[13,15,18],同时应用 TE 和

pSWE 检测 3 篇^[14,16-17]。纳入文献中 TE 检测失败率显著高于 pSWE(10.2% vs. 0.9%),差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 纳入文献的基本特征

编号	第一作者及发表年份	国家及临床试验 设计方法	样本量 (例)	患者年龄 (岁)	≥F2 期				≥F3 期				F4 期				基金 支持
					截断值	灵敏度	特异度	曲线下 面积	截断值	灵敏度	特异度	曲线下 面积	截断值	灵敏度	特异度	曲线下 面积	
1	Osaki 2010 ^[13]	日本(单中心)	23	-	-	-	-	-	1.47 m/s	1.00	0.75	0.94	-	-	-	-	无
2	Yoneda 2010 ^[14]	日本(单中心)	54	50.6±13.7	-	-	-	-	1.77 m/s	1.00	0.91	0.97	1.90 m/s	1.00	0.96	0.98	无
3	Fierbinteanu Braticевич 2013 ^[15]	罗马尼亚(单中心)	64	51	1.16 m/s	0.85	0.90	0.94	1.48 m/s	0.86	0.95	0.98	1.64 m/s	0.92	0.92	0.98	无
4	Attia 2016 ^[16]	德国(单中心)	61	50±12.0	1.18 m/s	0.81	0.86	0.88	1.45 m/s	1.00	0.96	0.99	1.95 m/s	0.86	1.00	0.97	有
5	Cassinotto 2016 ^[17]	法国(多中心)	236	56.7±12.0	1.32 m/s	0.56	0.91	0.77	1.53 m/s	0.59	0.90	0.84	2.04 m/s	0.44	0.90	0.84	无
6	Cui 2016 ^[18]	美国(单中心)	125	48.9±15.4	1.29 m/s	0.82	0.78	0.85	1.34 m/s	0.95	0.74	0.95	2.48 m/s	0.78	0.93	0.86	有
7	Yoneda 2008 ^[19]	日本(单中心)	102	51.8±13.7	6.7 m/s	0.88	0.74	0.87	9.8 m/s	0.85	0.81	0.90	17.5 m/s	1.00	0.97	0.99	有
8	Wong 2010 ^[5]	法国/中国(多中心)	274	51±11.0	7.0 m/s	0.79	0.76	0.84	9.6 m/s	0.75	0.92	0.93	11.5 m/s	0.76	0.91	0.95	有
9	Yoneda 2010 ^[14]	日本(单中心)	54	50.6±13.7	-	-	-	-	9.9 m/s	1.00	0.93	0.99	16.0 m/s	1.00	0.98	0.99	无
10	Lupsor 2010 ^[20]	罗马尼亚(单中心)	72	42	6.8 m/s	0.67	0.84	0.79	10.4 m/s	1.00	0.97	0.98	-	-	-	-	有
11	Gaia 2011 ^[21]	意大利(单中心)	290	48	7.0 m/s	0.76	0.80	0.80	8.0 m/s	0.65	0.80	0.76	10.5 m/s	0.78	0.96	0.94	无
12	Myers 2012 ^[22]	加拿大(多中心)	276	-	-	-	-	-	-	-	-	-	16.0 m/s	1.00	0.91	0.85	有
13	Kumar 2013 ^[23]	印度(单中心)	141	39.1	7.7 m/s	0.94	0.61	0.85	9.0 m/s	0.85	0.88	0.94	11.8 m/s	0.97	0.90	0.96	无
14	Imajo 2016 ^[24]	日本(单中心)	142	57.5±14.6	11.0 m/s	0.65	0.89	0.82	11.4 m/s	0.86	0.84	0.88	14.0 m/s	1.00	0.76	0.92	有
15	Cassinotto 2016 ^[17]	法国(多中心)	236	56.7±12.0	9.8 m/s	0.60	1.00	0.82	12.5 m/s	0.57	0.90	0.86	16.1 m/s	0.65	0.90	0.87	无
16	Attia 2016 ^[16]	德国(单中心)	61	50±12	7.0 m/s	0.85	0.80	0.88	11.8 m/s	0.79	0.94	0.88	15.0 m/s	1.00	0.93	0.97	有
17	Shima 2020 ^[25]	日本(单中心)	249	58.0±14.7	-	-	-	-	9.9 m/s	0.86	0.83	0.89	-	-	-	-	无

编号 1~6 文献应用 pSWE 检测,编号 7~17 文献应用 TE 检测。- 示数据无法获得

三、纳入文献的质量评价和异质性分析结果

1. 纳入文献的质量评价见图 2。

2. pSWE 诊断 ≥F2 期肝纤维化的合并灵敏度、特异度、阳性似然比、阴性似然比的 I^2 分别为 76.37%、39.75%、0.65、18%;诊断 ≥F3 期肝纤维化的合并灵敏度、特异度、阳性似然比、阴性似然比的 I^2 分别为 85.96%、82.75%、70.26%、86.90%;诊断肝硬化 F4 期肝纤维化的合并灵敏度、特异度、阳性似然比、阴性似然比的 I^2 分别为 77.24%、90.93%、75.95%、80.71%。

3. TE 诊断 ≥F2 期肝纤维化的合并灵敏度、特异度、阳性似然比、阴性似然比的 I^2 分别为 74.93%、42.72%、0.47、94%;诊断 ≥F3 期肝纤维化的合并灵敏度、特异度、阳性似然比、阴性似然比的 I^2 分别为 74.77%、66.98%、36.48%、75.07%;诊断 F4 期肝纤维化的合并灵敏度、特异度、阳性似然比、阴性似然比的 I^2 分别为 56.05%、80.99%、62.78%、51.18%。

四、Meta 分析结果

6 篇关于 pSWE 的文献共纳入 563 例患者,11 篇关于 TE 的文献共纳入 1897 例患者。

1. 诊断 ≥F2 期肝纤维化:有 4 篇文献^[15-18]评估了

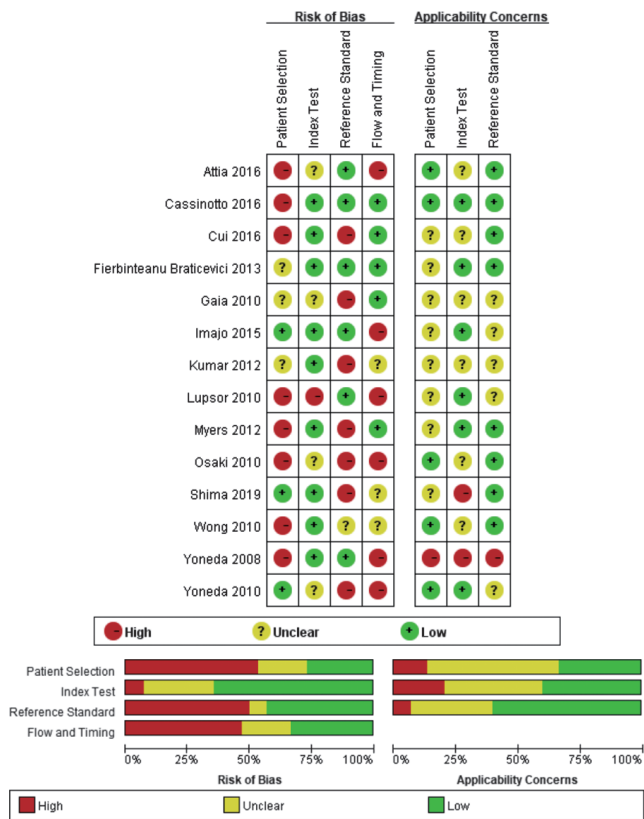
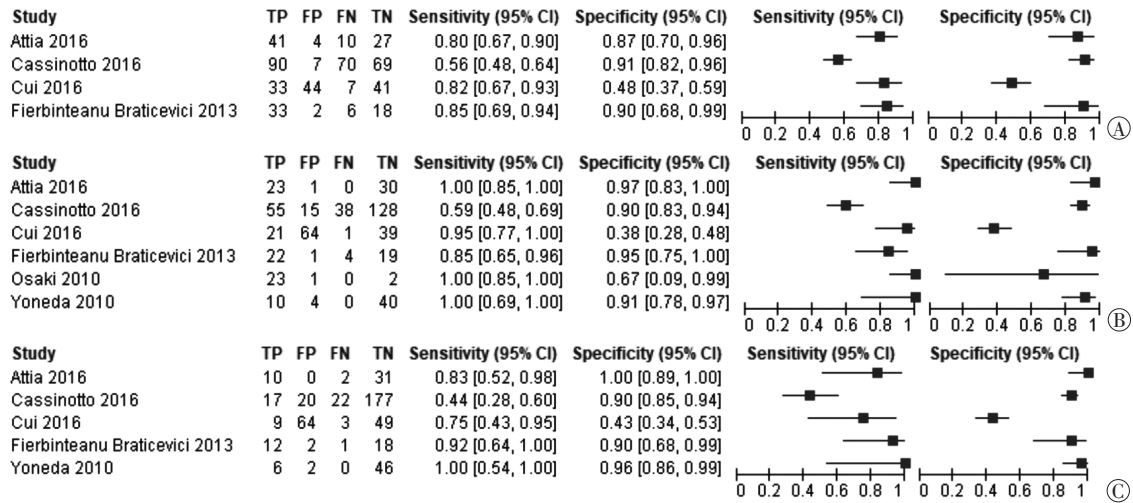


图 2 纳入文献的质量评价结果

pSWE 对 $\geq F2$ 期肝纤维化的诊断效能, SROC 曲线分析显示, pSWE 诊断的合并灵敏度、特异度、阳性似然比、阴性似然比分别为 0.68 (95%CI: 0.62 ~ 0.73)、0.73 (95%CI: 0.67 ~ 0.79)、2.53 (95%CI: 3.24 ~ 5.54)、0.44 (95%CI: 0.28 ~ 0.49), 相应的曲线下面积为 0.85 (95%CI: 0.82 ~ 0.88)。有 8 篇文献^[5, 16-17, 19-21, 23-24]评估了 TE 对 $\geq F2$ 期肝纤维化的诊断效能, SROC 曲线分析

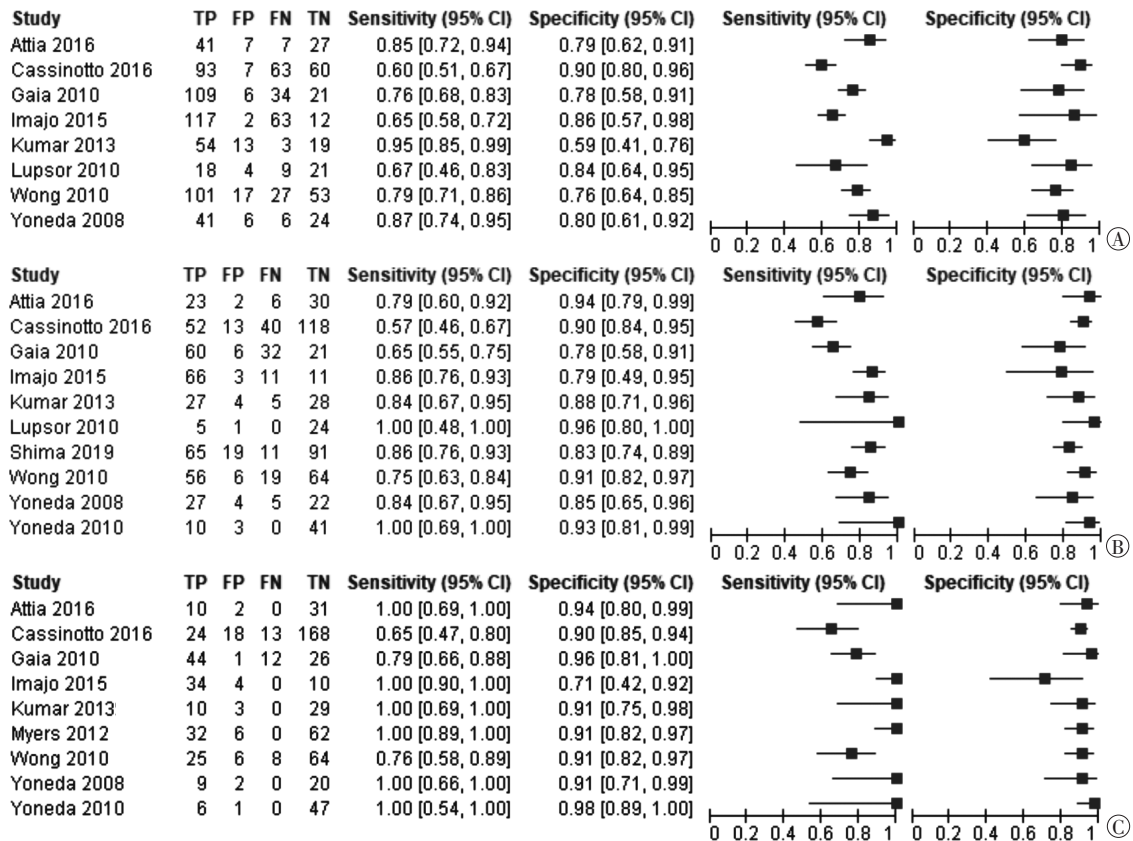
显示, TE 诊断的合并灵敏度、特异度、阳性似然比、阴性似然比分别为 0.73 (95%CI: 0.70 ~ 0.76)、0.79 (95%CI: 0.74 ~ 0.84)、3.52 (95%CI: 3.47 ~ 5.39)、0.34 (95%CI: 0.29 ~ 0.46), 相应的曲线下面积为 0.83 (95%CI: 0.82 ~ 0.85)。两种方法的曲线下面积比较差异无统计学意义。见图 3 ~ 6。

2. 诊断 $\geq F3$ 期肝纤维化: 有 6 篇文献^[13-18]评估了



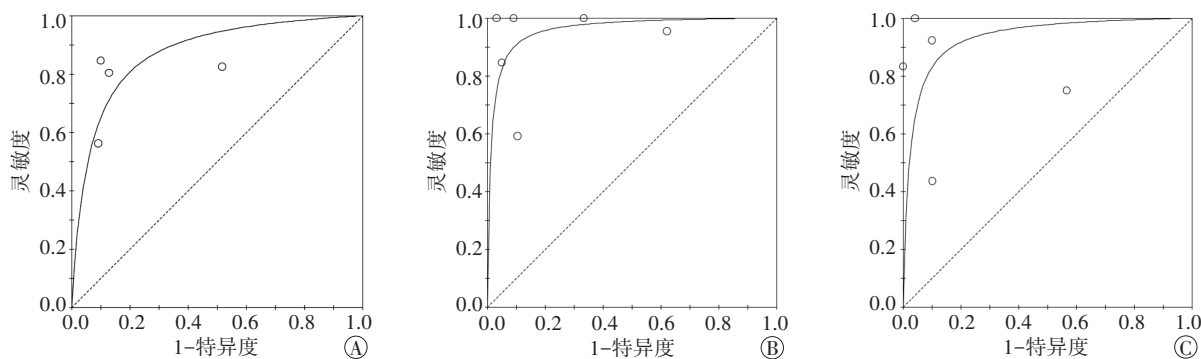
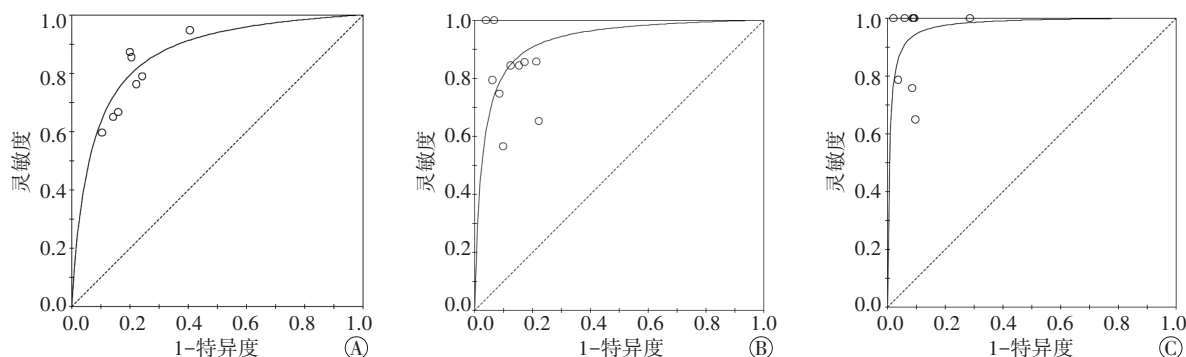
A: 诊断 $\geq F2$ 期肝纤维化; B: 诊断 $\geq F3$ 期肝纤维化; C: 诊断 F4 期肝纤维化

图 3 pSWE 诊断 $\geq F2$ 、 $\geq F3$ 、F4 期肝纤维化合并灵敏度、特异度的森林图



A: 诊断 $\geq F2$ 期肝纤维化; B: 诊断 $\geq F3$ 期肝纤维化; C: 诊断 F4 期肝纤维化

图 4 TE 诊断 $\geq F2$ 、 $\geq F3$ 、F4 期肝纤维化合并灵敏度、特异度的森林图

A: 诊断 $\geq$ F2期肝纤维化; B: 诊断 $\geq$ F3期肝纤维化; C: 诊断F4期肝纤维化图5 pSWE 诊断 $\geq$ F2、 $\geq$ F3、F4期肝纤维化的SROC曲线图A: 诊断 $\geq$ F2期肝纤维化; B: 诊断 $\geq$ F3期肝纤维化; C: 诊断F4期肝纤维化图6 TE 诊断 $\geq$ F2、 $\geq$ F3、F4期肝纤维化的SROC曲线图

pSWE对 $\geq$ F3期肝纤维化的诊断效能, SROC曲线分析显示, pSWE的合并灵敏度、特异度、阳性似然比、阴性似然比分别为0.78(95%CI: 0.72~0.84)、0.75(95%CI: 0.70~0.79)、3.13(95%CI: 3.27~5.62)、0.29(95%CI: 0.25~0.48), 相应的曲线下面积为0.95(95%CI: 0.91~0.97)。有10篇文献^[5, 14, 16-17, 19-21, 23-25]评估了TE对 $\geq$ F3期肝纤维化的诊断效能, SROC曲线分析显示, pSWE的合并灵敏度、特异度、阳性似然比、阴性似然比分别为0.75(95%CI: 0.71~0.79)、0.88(95%CI: 0.85~0.91)、6.30(95%CI: 3.27~5.67)、0.28(95%CI: 0.25~0.42), 相应的曲线下面积为0.90(95%CI: 0.89~0.93)。两种方法的曲线下面积比较差异无统计学意义。见图3~6。

3. 诊断F4期肝纤维化: 有5篇文献^[14-18]评估了pSWE对F4期肝纤维化的诊断效能, SROC曲线分析显示, pSWE的合并灵敏度、特异度、阳性似然比、阴性似然比分别为0.66(95%CI: 0.55~0.76)、0.78(95%CI: 0.74~0.82)、3.06(95%CI: 3.19~5.24)、0.44(95%CI: 0.29~0.52), 相应的曲线下面积为0.93(95%CI: 0.91~0.96)。有9篇文献^[5, 14, 16-17, 19, 21-24]评估了TE对F4期肝纤维化的诊断效能, SROC曲线分析显示, pSWE的合

并灵敏度、特异度、阳性似然比、阴性似然比分别为0.85(95%CI: 0.80~0.90)、0.91(95%CI: 0.89~0.94)、9.94(95%CI: 9.98~11.67)、0.16(95%CI: 0.23~0.41), 相应的曲线下面积为0.94(95%CI: 0.91~0.96)。两种方法的曲线下面积比较差异无统计学意义。见图3~6。

4. 敏感性分析: 由于在综合所有参数后发现观察性试验存在的异质性, 本研究进一步行敏感性分析, 通过单个剔除每篇文献, 然后计算汇总结果再次进行统计, 结果显示Cassinotto等^[17]研究可能是统计数据异质性的主要来源。剔除这些异常值后, pSWE和TE诊断肝纤维化不同分期的灵敏度、特异度、阳性似然比、阴性似然比的 I^2 值均显著降低, 提示相关的异质性降低。此时pSWE诊断 $\geq$ F2、 $\geq$ F3、F4期肝纤维化的合并阳性似然比和阴性似然比分别为2.69、2.24、2.68和0.07、0.28、0.21, TE诊断 $\geq$ F2、 $\geq$ F3、F4期肝纤维化的合并阳性似然比和阴性似然比分别为3.22、6.27、11.28和0.31、0.24、0.11。

五、发表偏倚检验

Deeks' 漏斗图显示, 亚组分析中, pSWE和TE诊断肝纤维化不同分期的文献数据基本呈对称分布, 表明无明显的发表偏倚(均 $P>0.05$)。见图7, 8。

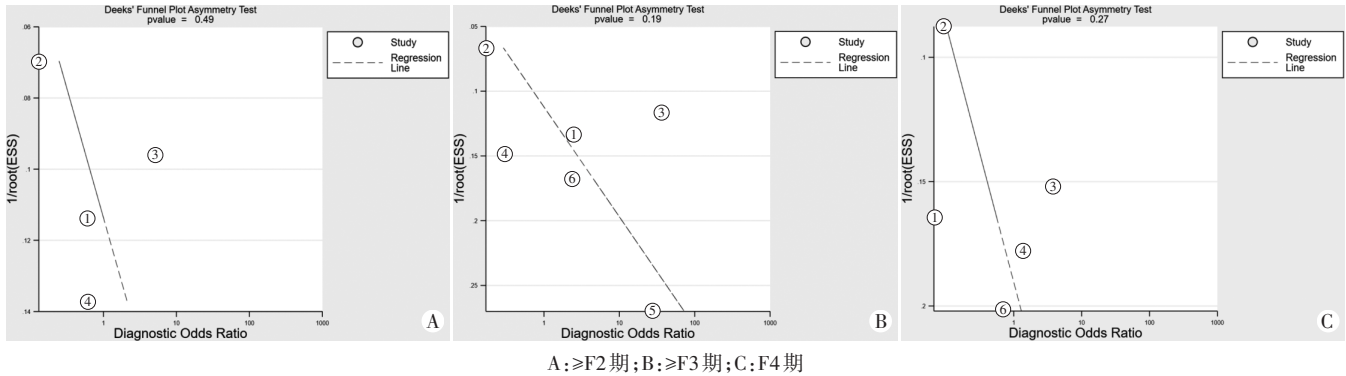


图 7 pSWE 诊断 $\geq$ F2、 $\geq$ F3、F4 期肝纤维化的发表偏倚 Deek's 漏斗图

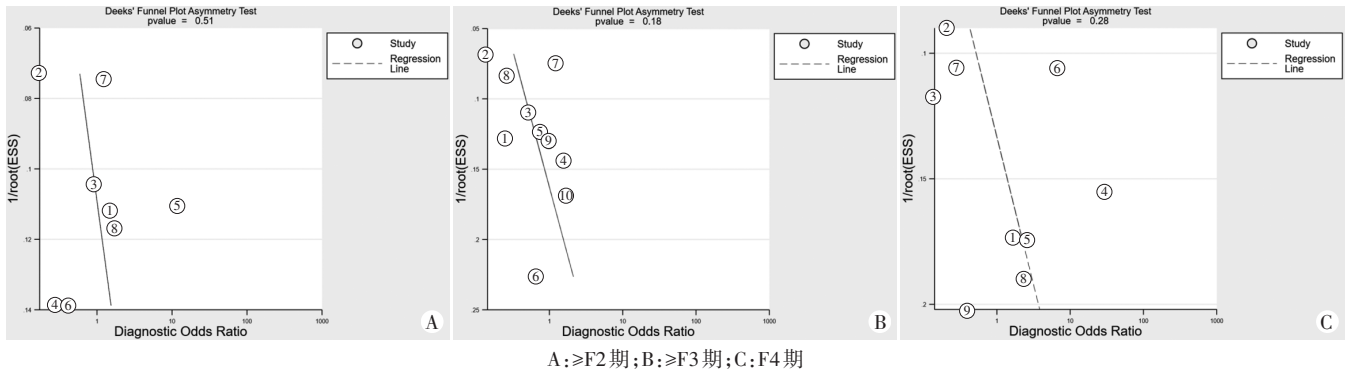


图 8 TE 诊断 $\geq$ F2、 $\geq$ F3、F4 期肝纤维化的发表偏倚 Deek's 漏斗图

讨 论

肝纤维化是多种肝病进展的重要病理过程之一,患者可由肝纤维化逐渐进展至肝硬化,甚至肝癌。近年来,各种原因导致的慢性肝病发病年龄呈年轻化趋势,早期发现并准确评估肝纤维化分期具有重要意义。超声弹性成像通过将组织受压前后回声信号移动幅度的变化转化为实时彩色图像,并对图像进行数字信号或数字图像处理,从而获取组织内部弹性模量的变化,是近年来应用较广泛的超声检查技术之一。TE 目前已被 WHO、美国肝病学会、欧洲肝病协会及我国《慢性乙型肝炎防治指南》推荐为评估肝纤维化分期的重要方法^[11,26-27]。pSWE 是欧洲联邦医学超声学会新指南中精炼的一个名称^[28],目前仍有研究使用声辐射力脉冲成像这一名词来代替 pSWE。故本研究进行文献检索时同时加入检索词“pSWE”和“声辐射力脉冲成像”。本研究筛选出的 14 篇文献中,6 篇文献应用 pSWE 检测,8 篇文献应用 TE 检测,其中 3 篇文献同时使用 pSWE 和 TE 检测。本研究首先比较了 pSWE 与 TE 的技术故障率,汇总分析显示,使用 M 探头的 TE 检测失败率高于 pSWE (10.2% vs. 0.9%),差异有统计学意义 ($P<0.05$),高于

既往文献^[30]报道,提示 TE 在识别 NAFLD 患者肝损伤时难度较 pSWE 更大。近期研究^[22-26]显示,TE 成功测量超重和肥胖(体质量指数 $>25\text{ kg/m}^2$)患者肝损伤的占比较 pSWE 显著降低 ($P<0.05$)。由于大多 NAFLD 患者体质量指数均较高且皮下脂肪较厚,为解决此问题,TE 设备的制造商开发了一种新的 XL 探头,以满足肥胖患者的需求,应用该探头结合较低的超声频率(2.5 MHz)可以探查距皮肤表面 35 ~ 75 mm 的肝组织,同时降低检测失败率,未来若有足够的临床研究数据,比较配备 XL 探头的 TE 与 pSWE 的效能将更有意义。

本研究应用双变量效应模型分别计算了 pSWE 和 TE 诊断 NAFLD 患者肝纤维化分期的合并灵敏度、特异度、阳性似然比、阴性似然比,同时比较了两种方法的 SROC 曲线下面积,结果显示 pSWE 和 TE 对 $\geq$ F2、 $\geq$ F3、F4 期肝纤维化均有较高的诊断效能(曲线下面积分别为 0.85、0.95、0.93 和 0.83、0.90、0.94),与既往研究^[29]结果相符。此外,pSWE 和 TE 在诊断 $\geq$ F3、F4 期肝纤维化方面均有较高的灵敏度和特异度。本研究还总结了阳性似然比和阴性似然比这两个对于评价诊断性试验尤其重要的指标,当阳性似然比 >10 时若该检测方法结果为阳性,则金标准的检测结果也一定为

阳性;当阴性似然比 <0.1 时若该检测方法结果为阴性,则可以判定该患者未患此疾病。F4 期肝纤维化是肝衰竭和肝细胞癌的前兆,本研究 Meta 分析结果显示,TE 对 F4 期肝纤维化的诊断效能最高,且其诊断 $\geq$ F3 期肝纤维化的合并阳性似然比为 11.28,而 pSWE 诊断 $\geq$ F2 期肝纤维化的合并阴性似然比为 0.07。基于上述结果,可以认为两种方法均可作为 NAFLD 患者提供精确且无创的肝纤维化分期评估方法,尤其对 $\geq$ F3 期和 F4 期肝纤维化的诊断准确率较 $\geq$ F2 期肝纤维化更高,与既往研究^[14,30]结果相似,且在肝纤维化分期的诊断效能方面,NAFLD 与病毒性肝炎和其他慢性肝病背景并无明显差别。

Meta 分析中的敏感性分析旨在探索研究中可能存在的异质性,本研究结果发现 Cassinotto 等^[17]研究可能是统计数据异质性的来源。该研究未采用最佳截断值,可能导致灵敏度最大化或特异度降低。本研究作为评估 pSWE 与 TE 对 NAFLD 患者肝纤维化分期诊断效能的荟萃分析,且评估了两种方法的检测失败率,加之纳入文献的数量和样本量较多,因此研究结果的可信度较高。但本研究也存在一定的局限性:①纳入文献使用的截断值不同,由于缺乏基于同一类人群且同期进行的 pSWE 和 TE 检测原始数据,无法直接比较 pSWE 和 TE 的诊断效能(本研究仅纳入了 3 篇此类文献^[14,16-17])。本研究仅分别描述了两种方法的诊断效能,未来需要在 NAFLD 患者中直接比较 pSWE 与 TE 对肝纤维化分期的诊断效能。②长期以来较多学者均认为超声弹性成像对肝脏硬度的测量结果受脂肪变性、炎症和纤维化的影响,而这些均为 NAFLD 的组织学特征^[31-32],尚无足够的证据表明脂肪变性或炎症是 pSWE、TE 测量结果的独立影响因素^[16,33]。③即使排除了部分异常数据,所得结果仍存在一定的异质性,这可能是由于超声医师测量手法的差别、不同中心的影响及抽样误差、研究资金投入的侧重点及研究的质量存在差异所致。未来需在更大规模的同期同人群中进行 pSWE 和 TE 检查,以进一步探讨其在 NAFLD 患者肝纤维化分期诊断中的效能。

综上所述,pSWE 和 TE 均可无创评估 NAFLD 患者肝纤维化分期,尤其对 $\geq$ F3、F4 期肝纤维化均有较高的诊断效能。其中 pSWE 的技术操作较 TE 更加稳定,成功率更高;而 TE 可能受皮下脂肪厚度和较高体质量指数的影响导致操作失败风险增加。

参考文献

- [1] Williams CD, Stengel J, Asike MI, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study[J]. *Gastroenterology*, 2011, 140(1):124-131.
- [2] Teng ML, Ng CH, Huang DQ, et al. Global incidence and prevalence of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2023, 29(Suppl):S32-S42.
- [3] En LCE, Ang CZ, Quek J, et al. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus: an updated systematic review and Meta-analysis[J]. *Gut*, 2023, 72(11):2138-2148.
- [4] Radu F, Potcovaru CG, Salmen T, et al. The link between NAFLD and metabolic syndrome[J]. *Diagnostics(Basel)*, 2023, 13(4):614.
- [5] Wong VW, Vergniol J, Wong GL, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatology*, 2010, 51(2):454-462.
- [6] Mendes LC, Stucchi RS, Vigani AG. Diagnosis and staging of fibrosis in patients with chronic hepatitis C: comparison and critical overview of current strategies[J]. *Hepat Med*, 2018, 10:13-22.
- [7] Patel K, Sebastiani G. Limitations of non-invasive tests for assessment of liver fibrosis[J]. *JHEP Rep*, 2020, 2(2):100067.
- [8] Ajmera V, Tesfai K, Sandoval E, et al. Validation of AGA clinical care pathway and AASLD practice guidance for nonalcoholic fatty liver disease in a prospective cohort of patients with type 2 diabetes[J]. *Hepatology*, 2024, 79(5):1098-1106.
- [9] Selvaraj EA, Mózes FE, Jayaswal ANA, et al. Diagnostic accuracy of elastography and magnetic resonance imaging in patients with NAFLD: a systematic review and Meta-analysis[J]. *J Hepatol*, 2021, 75(4):770-785.
- [10] Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*, 2016, 63(1):261-283.
- [11] European Association for Study of Liver, Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH clinical practice guidelines: non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis[J]. *J Hepatol*, 2015, 63(1):237-264.
- [12] Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group[J]. *Hepatology*, 1996, 24(2):289-293.
- [13] Osaki A, Kubota T, Suda T, et al. Shear wave velocity is a useful marker for managing nonalcoholic steatohepatitis[J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(23):2918-2925.
- [14] Yoneda M, Suzuki K, Kato S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: US-based acoustic radiation force impulse elastography[J]. *Radiology*, 2010, 256(2):640-647.
- [15] Fierbinteanu Braticevici C, Sporea I, Panaitescu E, et al. Value of acoustic radiation force impulse imaging elastography for noninvasive evaluation of patients with nonalcoholic fatty liver

- disease[J].Ultrasound Med Biol,2013,39(11):1942–1950.
- [16] Attia D, Bantel H, Lenzen H, et al. Liver stiffness measurement using acoustic radiation force impulse elastography in overweight and obese patients[J].Aliment Pharmacol Ther,2016,44(4):366–379.
- [17] 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 [J]. Hepatology, 2016,63(6):1817–1827.
- [18] 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[J].Hepatology,2016,63(2):453–461.
- [19] Yoneda M, Yoneda M, Mawatari H, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease(NAFLD)[J].Dig Liver Dis,2008,40(5):371–378.
- [20] Lupsor M, Badea R, Stefanescu H, et al. Performance of unidimensional transient elastography in staging non-alcoholic steatohepatitis[J].J Gastrointest Liver Dis,2010,19(1):53–60.
- [21] Gaia S, Careni S, Barilli AL, et al. Reliability of transient elastography for the detection of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease and chronic viral hepatitis [J]. J Hepatol, 2011, 54 (1) : 64–71.
- [22] Myers RP, Pomier-Layrargues G, Kirsch R, et al. Feasibility and diagnostic performance of the FibroScan XL probe for liver stiffness measurement in overweight and obese patients[J].Hepatology,2012,55(1):199–208.
- [23] 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 [J]. Dig Dis Sci,2013,58(1):265–274.
- [24] Imajo K, Kessoku T, Honda Y, et al. Magnetic resonance imaging more accurately classifies steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease than transient elastography[J].Gastroenterology,2016,150(3):626–637.
- [25] Shima T, Sakai K, Oya H, et al. Diagnostic accuracy of combined biomarker measurements and vibration-controlled transient elastography (VCTE) for predicting fibrosis stage of non-alcoholic fatty liver disease[J].J Gastroenterol,2020,55(1):100–112.
- [26] World Health Organization. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection [M]. Geneva: WHO, 2015.
- [27] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 年更新版) [J]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2015,7(3):1–18.
- [28] Dietrich CF, Nolsøe CP, Barr RG, et al. Guidelines and Good Clinical Practice Recommendations for Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in the Liver-Update 2020 WFUMB in Cooperation with EFSUMB, AFSUMB, AIUM, and FLAUS [J]. Ultrasound Med Biol, 2020,46(10):2579–2604.
- [29] Guo Y, Parthasarathy S, Goyal P, et al. Magnetic resonance elastography and acoustic radiation force impulse for staging hepatic fibrosis: a Meta-analysis[J].Abdom Imaging,2015,40(4):818–834.
- [30] Bota S, Herkner H, Sporea I, et al. Meta-analysis: ARFI elastography versus transient elastography for the evaluation of liver fibrosis [J]. Liver Int,2013,33(8):1138–1347.
- [31] Younes R, Caviglia GP, Govaere O, et al. Long-term outcomes and predictive ability of non-invasive scoring systems in patients with non-alcoholic fatty liver disease [J]. J Hepatol, 2021, 75 (4) : 786–794.
- [32] Chen BR, Pan CQ. Non-invasive assessment of fibrosis and steatosis in pediatric non-alcoholic fatty liver disease [J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol,2022,46(1):101755.
- [33] Harris N, Nadebaum D, Christie M, et al. Acoustic radiation force impulse accuracy and the impact of hepatic steatosis on liver fibrosis staging[J].J Med Imaging Radiat Oncol,2016,60(5):587–592.

(收稿日期:2024-02-27)