

# 实时组织弹性成像评价肝纤维化分级的Meta分析

张碧莹, 李晓光, 胥婕

## ■背景资料

肝硬化是临床常见的慢性进行性肝病。早期由于肝脏代偿功能较强可无明显症状, 后期则以肝功能损害和门脉高压为主要表现, 常合并上消化道出血、肝性脑病、腹水、癌变等并发症。早期肝纤维化有可逆性, 因此预测及早期诊断肝纤维化对整个疾病的进程和预后非常重要。

张碧莹, 李晓光, 胥婕, 北京大学第三医院感染疾病科 北京市 100191

张碧莹, 住院医师, 北京大学医学部临床博士, 主要从事病毒性肝炎的研究。

作者贡献分布: 资料整理、数据分析及文章起草由张碧莹完成; 选题设计与文章修改由李晓光完成; 文章修改与审阅由胥婕完成。

通讯作者: 胥婕, 主任医师, 100191, 北京海淀区花园北路49号, 北京大学第三医院感染疾病科. xujie1998@126.com

电话: 010-82265599 传真: 010-82265592

收稿日期: 2014-03-18 修回日期: 2014-04-09

接受日期: 2014-04-17 在线出版日期: 2014-07-08

## Assessment of hepatic fibrosis stage by real-time tissue elastography: A meta-analysis

Bi-Ying Zhang, Xiao-Guang Li, Jie Xu

Bi-Ying Zhang, Xiao-Guang Li, Jie Xu, Department of Infectious Diseases, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

Correspondence to: Jie Xu, Chief Physician, Department of Infectious Diseases, Peking University Third Hospital, 49 North Garden Road, Haidian District, Beijing 100191, China. xujie1998@126.com

Received: 2014-03-18 Revised: 2014-04-09

Accepted: 2014-04-17 Published online: 2014-07-08

## Abstract

**AIM:** To assess the value of real-time tissue elastography (RTE) in hepatic fibrosis stage assessment.

**METHODS:** We searched PubMed, Elsevier, Springer and CNKI databases for the articles in Chinese or English language that evaluated RTE for diagnosis of hepatic fibrosis. Data of enrolled articles were analyzed with Meta-disc 1.4 software.

**RESULTS:** A total of 10 studies were included. The pooled sensitivity, specificity and the area under the summary receiver operating characteristic curve for significant fibrosis ( $\geq F2$ ) and cirrhosis (F4) were 83.7%, 80.75%, and 0.9017, and 77.7%, 86.5%, and 0.9183, respectively.

**CONCLUSION:** RTE is a non-invasive detection method for hepatic fibrosis with high accuracy.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Liver cirrhosis; Fibrosis; Real-time elastography

Zhang BY, Li XG, Xu J. Assessment of hepatic fibrosis stage by real-time tissue elastography: A meta-analysis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(19): 2774-2779  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2774.asp>  
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i19.2774>

## 摘要

**目的:** 应用Meta分析评价实时组织弹性成像(real-time elastography, RTE)技术对肝纤维化的诊断价值。

**方法:** 对Pubmed、Elsevier、Springer以及中国期刊网(China National Knowledge Infrastructure)中有关RTE评价肝纤维化分级的中英文文献进行评价和筛选, 应用Meta-disc 1.4软件对入选文献进行数据分析。

**结果:** 共纳入10篇文献。RTE对肝纤维化分级 $\geq F2$ 组(明显肝纤维化)和F4(早期肝硬化)组的合并敏感度、特异度、综合受试者工作特征(summary receiver operating characteristics)曲线下面积分别为83.7%、80.75%、0.9017和77.7%、86.5%、0.9183。

**结论:** RTE技术对肝纤维化分级具有较高诊断价值。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 肝纤维化; 肝硬化; 实时组织弹性成像

**核心提示:** 本研究通过Meta分析方法得出实时组织弹性成像(real-time elastography)对于评估肝脏明显纤维化和早期肝硬化具有较高诊断价值的结论, 病种包括病毒性肝炎、脂肪肝和铁超载等, 临床上具有较高的应用价值。

张碧莹, 李晓光, 胥婕. 实时组织弹性成像评价肝纤维化分级的Meta分析. 世界华人消化杂志 2014; 22(19): 2774-2779

## ■同行评议者

高泽立, 副教授, 周浦医院消化科, 上海交大医学院九院周浦分院

URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2774.asp>  
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i19.2774>

## 0 引言

肝纤维化是长期肝损伤过程中细胞外基质过量沉积及异常分布的结果, 最终可导致肝硬化。他由不同病因造成, 包括病毒感染、免疫反应、中毒和代谢损害等。尽管经皮肝脏穿刺活组织检查是临床评价肝纤维化分级的“金标准”<sup>[1]</sup>, 但有其自身局限性, 包括有创性引起的并发症, 穿刺部位局限而易出现抽样误差等。一系列无创诊断模型和方法应运而生。近年发展的实时组织弹性成像(real-time tissue elastography, RTE)的原理是压迫性弹性成像<sup>[2]</sup>, 即通过操作者手法施加一定的压力, 比较组织受压前后的变化得到一幅相关的压力图。目前, 广泛应用于临床的为日本HITACHI公司所开发的超声弹性成像设备。该设备以原有的超声彩色成像仪为基础, 在设备内部设置可调的弹性成像感兴趣区(region of interest, ROI), 比较加压过程中ROI内病变组织与周围正常组织之间的弹性系数(应力/应变)不同来估计组织内部不同位置的位移, 从而计算出变形程度, 再以灰阶或彩色编码成像<sup>[3]</sup>。弹性系数小的组织受压后位移变化大, 显示为红色; 弹性系数中等的组织显示为绿色; 弹性系数大的组织受压后位移变化小则显示为蓝色, 以绿色表示感兴趣区域的平均硬度。红色到蓝色表示病变区组织从“软”到“硬”的变化程度。许多研究表明, RTE测定的肝纤维化值与肝纤维化病理分级相关, 但对其评价肝纤维化分级的准确性和各期诊断界值尚存在争议。本研究应用Meta分析, 从循证医学角度评价RTE对肝纤维化的诊断价值。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 通过计算机检索2001-01/2013-12相关文献, 数据库包括Pubmed、Elsevier、Springer以及中国期刊网(China National Knowledge Infrastructure, CNKI)检索词为“liver cirrhosis”、“fibrosis”、“Real time elastography”、“肝纤维化”、“肝硬化”、“实时组织弹性成像”。

### 1.2 方法

**1.2.1 文献纳入及排除标准:** 纳入标准: (1)以病理活检为金标准, 采用METAVIR分级法<sup>[4]</sup>将纤维

化分为F0-F4期(F0: 无纤维化; F1: 汇管区纤维化但无纤维间隔; F2: 汇管区纤维化伴少量间隔; F3: 间隔纤维化; F4: 肝硬化。明显纤维化是F2等级及以上); (2)研究对象包括各种病因导致的肝纤维化患者; (3)通过RTE诊断肝纤维化分级; (4)病例数不少于20例; (5)中、英文原始论著。排除标准: (1)无法提取原始数据获取四格表; (2)重复发表文献。

**1.2.2 资料提取:** 根据上述标准选取文献, 提取相关临床及统计资料, 包括研究作者、国家或地区、发表期刊、发表时间、研究对象样本量、病因、年龄、性别、RTE检查相关数据及统计分析需要的各项参数(真阳性数、假阳性数、真阴性数、假阴性数等)。

**1.2.3 文献质量评价:** 依据诊断性试验准确性质量评价工具(quality assessment of diagnostic accuracy studies), 对入选文献的各条目按“是”、“否”、“不清楚”进行评价。如果文献各项条目评价结果均为“是”, 则该文献被评为A级, 即出现偏倚的可能性极低; 若其中任何一条或多条评价结果为“不清楚”, 则该文献被评为B级; 如果其中一条或多条评价结果为“否”, 则文献被评为C级, 即出现偏倚的可能性较高。

**统计学处理** 采用诊断性试验荟萃分析软件Meta-disc1.4计算纳入文献的合并敏感度、合并特异度、合并诊断比值比(diagnostic odds ratio, DOR)及95%置信区间, 并进行综合受试者工作特性曲线(summary receiver operating characteristic, SROC)拟合分析, 获得曲线下面积(area under curve, AUC)。通过SROC平面散点图的分布形态判断是否存在阈值效应, 如呈现“肩臂形”, 表明存在阈值效应, 敏感度和特异度呈阴性关联。DOR指病例组中试验阳性的比值与对照组中试验阳性的比值, DOR越大, 表明诊断试验判别有疾病的能力越强。对DOR结果采用卡方检验及Q值评估其异质性,  $I^2 \geq 25\%$ , Cochran-Q及 $P < 0.05$ 表明存在异质性, 采用随机效应模型,  $I^2 < 25\%$ , Cochran-Q及 $P \geq 0.05$ 表明异质性小, 采用固定效应模型。

## 2 结果

**2.1 文献筛选** 初步检索得到相关中英文文献99篇, 经筛选10篇文献<sup>[5-14]</sup>入选, 9篇英文, 1篇中文, 共纳入病例数为1068例。10篇文献中有4篇描述了RTE评价 $\geq F1$ 的诊断价值, 病例数为96例; 9篇

### ■研究前沿

肝脏活体组织检查(肝活检)目前仍被认为是诊断肝纤维化的“金标准”, 但由于其有创性以及很难全面体现整个肝脏的纤维化程度限制了其应用。因而无创性肝纤维化诊断方法逐渐成为国内外学者关注的热点, 理想的肝纤维化诊断方法应该具备无创、有肝脏特异性、易于执行、可靠和便宜等特性。目前肝纤维化的无创模型主要包括检测相关的血清学标志物水平以及通过超声或磁共振弹性成像方法来评价肝组织硬度。

### ■相关报道

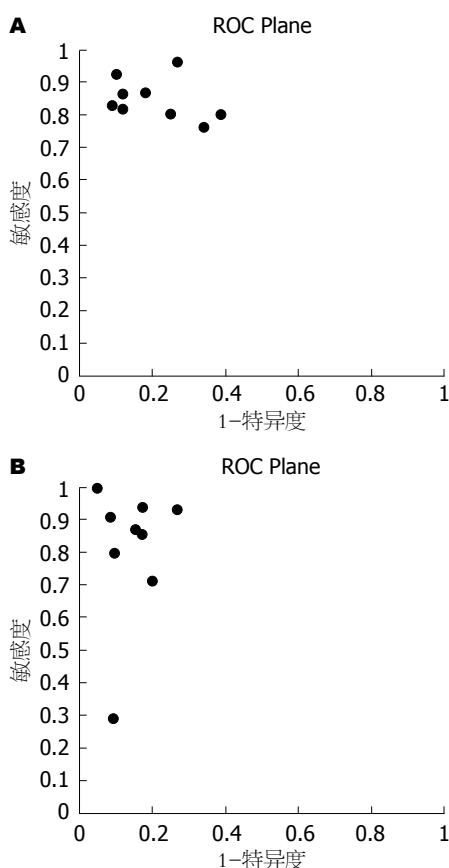
2013年Fruio等发表了关于肝脏超声弹性成像的综述, 文中详细描述了各种超声弹性成像技术的优缺点比较, 包括脉冲成像、静态成像等。Colombo对实时组织弹性成像(real-time elastography, RTE)和瞬时弹性成像(transient elastography)进行的头对头研究表明, 两者与肝纤维化均有较高关联度但对于坏死炎症则无明显相关。

## ■创新盘点

本文通过meta分析方法评估RTE诊断肝纤维化的价值,得出RTE对于评估肝脏明显纤维化和早期肝硬化具有较高诊断价值的结论可信度高,解决了部分研究结果不一致性的问题。

表 1 10篇纳入文献基本特征及质量等级

第一作者	国家或地区	年份	病因	n	质量等级
Hu <sup>[5]</sup>	中国	2012	乙型肝炎	96	A
Koizumi <sup>[6]</sup>	日本	2011	丙型肝炎	70	A
Paparo <sup>[7]</sup>	意大利	2013	铁超载	60	B
Wang <sup>[8]</sup>	中国	2012	乙型肝炎	75	B
Kanamoto <sup>[9]</sup>	日本	2009	病毒性肝炎	41	B
Friedrich-Rust <sup>[10]</sup>	德国	2007	丙型肝炎	99	A
Colombo <sup>[11]</sup>	意大利	2012	慢性肝病	91	B
陈曦 <sup>[12]</sup>	中国	2012	病毒性肝炎	70	C
Ochi <sup>[13]</sup>	日本	2012	脂肪肝	75	A
Morikawa <sup>[14]</sup>	日本	2011	丙型肝炎	101	C

图 1 不同组别散点图分布. A:  $\geq$ F2组; B: F4组.

描述了RTE评价 $\geq$ F2的诊断价值,病例数为114例;7篇描述了RTE评价 $\geq$ F3的诊断价值,病例数为84例;9篇描述了RTE评价F4的诊断价值,病例数为129例。

2.2 纳入研究特点及质量评价 4篇文献评为A级;4篇文献评级为B级,2篇文献评级为C级.入选文献的基本特征如表1。

2.3 统计分析 因 $\geq$ F1组别文献数或例数较少,不宜进行Meta针对 $\geq$ F2和F4组别进行分析。 $\geq$ F2

和F4组的散点图分布均非典型的“肩臂形”(图1),不存在阈值效应引起的异质性。 $\geq$ F2组 $I^2 = 58.0\%$ , Q值19.03( $P = 0.0147$ ); F4组 $I^2 = 58.0\%$ , Q值19.06( $P = 0.0145$ )(图2),表明两组均存在非阈值效应引起的异质性.采用随机效应模型进行分析, $\geq$ F2合并敏感度、特异度、诊断比值比分别0.837(95%CI: 0.799-0.869)、0.807(95%CI: 0.751-0.865)、22.54(95%CI: 11.27-45.07); F4组的合并敏感度、特异度、比值比分别0.777(95%CI: 0.701-0.841)、0.865(95%CI: 0.834-0.892)、29.66(95%CI: 12.26-71.72).  $\geq$ F2组AUC = 0.9017,  $Q^* = 0.8331$ ; F4组AUC = 0.9183,  $Q^* = 0.8514$ (图3)。

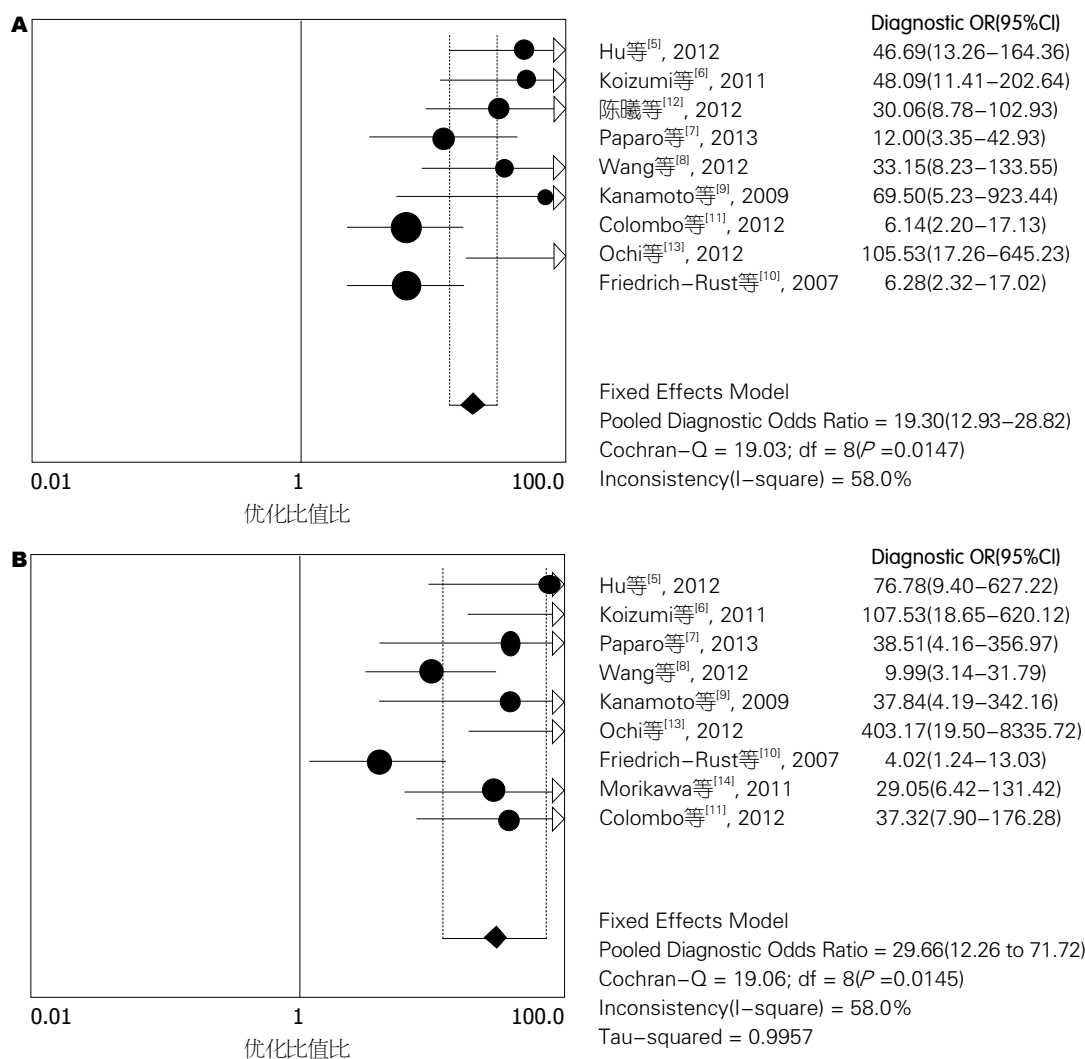
## 3 讨论

Meta分析是指用统计学方法对收集的多个研究资料进行分析和概括,以提供量化的平均效果来回答研究的问题.其优点是增大样本含量来增加结论的可信度,解决研究结果的不一致性. Meta分析通过AUC判断诊断性试验的诊断价值: AUC $\leq$ 50%表明诊断试验无意义; 50% $<$ AUC $\leq$ 70%表明诊断的准确率较低; 70% $<$ AUC $\leq$ 90%表明诊断的准确率中等; AUC $>$ 90%表明诊断的准确率较高,即越接近于1(曲线越接近左上角)表明诊断准确率越高.本研究结果显示RTE对于评价肝纤维化 $\geq$ F2组和F4组, AUC分别为0.9017、0.9183.表明其有较高的临床实用价值,诊断准确率高。

本研究纳入文献存在较高异质性对于不同病因分析,  $\geq$ F2组 $I^2 = 58.0\%$ , Q值19.03( $P = 0.0147$ ); F4组 $I^2 = 58.0\%$ , Q值19.06( $P = 0.0145$ ),但散点图未呈现“肩臂效应”,故考虑为非阈值效应引起的研究异质性.本研究的异质性主

## ■应用要点

诊断早期肝纤维化是判断病情、决定治疗及随访疗效的关键环节. RTE技术为无创性方法,临床上应用简便,对肝纤维化分级具有较高诊断价值。



## ■名词解释

综合受试者工作特性曲线(summary receiver operating characteristic, SROC)是针对同一检测指标的多个不同试验进行Meta分析, 根据他们的比数比的权重, 通过拟合SROC曲线综合评价诊断试验的准确性, 从SROC曲线上可得到每一个研究的灵敏度和特异度。

图 2 不同组别诊断比值比. A:  $\geq$ F2组; B: F4组.

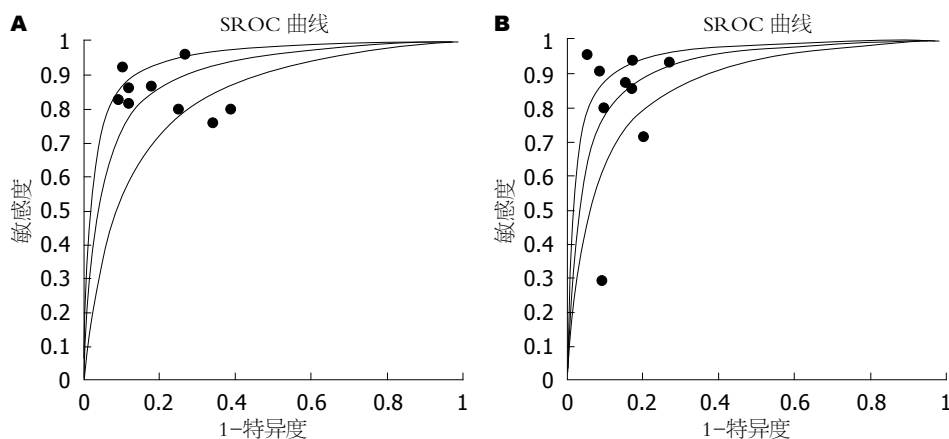


图 3 不同组别SROC曲线. A:  $\geq$ F2组; B: F4组.

要原因可能为研究对象的肝纤维化原因不同, 包括有病毒性肝炎, 脂肪肝, 铁超载等; 也可能与操作者本身的经验有关不同. 对于不同病因, 对比本研究纳入所有文献, Ochi<sup>[13]</sup>报道的脂肪肝诊断价值高, 其对于F2和F4分组中曲线

下面积、灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值可以达到0.923、92.3%、89.8%、82.8%、95.7%和0.96、100%、95.3%、78.6%、100%, 测量指标方面, ROI与其他组织的比值得到的弹性指数诊断最为常见, 也可以



### ■同行评价

早期诊断肝硬化对临床指导治疗至关重要,各种无创模型和方法是目前研究的热点。本文通过搜集相关文献综合分析,应用综合受试者工作特性曲线曲线下面积分析得出RTE技术对肝纤维化分级具有较高诊断价值的结论,结论可靠,该方法值得在临床推广应用。

蓝色区域面积或其他均值为参照。而操作者的经验也可能影响灵敏度和特异度。因病因、测量指标、人群的差异,无法定义不同分期的诊断界值。

依据METAVIR分级标准, F2为明显纤维化的分界, 而F4为肝硬化的分界, Meta分析合并诊断F2和F4的AUC均在90%以上, 故对不同分期都有较高的诊断价值。所有纳入研究均以病理诊断结果为金标准, 由于在同一患者肝脏的不同部位取材, 可能会得出不同的病理诊断结果, 因此会造成病理结果的偏差, 故RTE的诊断价值也可能被低估。

与其他无创方法进行对比, 如基于Fibroscan弹性成像仪的瞬时弹性成像(transient elastography, TE)技术。RTE的优点是迅速, 无痛, 腹水不作为限制因素, 测量可视化控制, 局限性在于非定量技术; 而TE的范围局限, 且无法进行常规超声成像, 无法避开肝内大血管系统对测量的影响, 测量可能有15.8%的失败率<sup>[15]</sup>, 超重或肥胖的患者失败率会增加<sup>[16]</sup>。Colombo等<sup>[11]</sup>对RTE和TE进行的头对头研究表明, 两者与肝纤维化均有较高关联度但对于坏死炎症则无明显相关。RTE诊断的AUC值略低于TE, 如对于严重肝纤维化, 前者为85.3%, 而后者为90%, 但因肥胖等原因, TE对11个患者操作失败, 而RTE全部成功。RTE检查也有其局限性, 如高度肥胖、严重肝萎缩和肋间隙狭窄等患者肝脏的产生外加震动时, 技术上有一定限制影响其诊断准确率。另外弹性成像评分标准只能定性诊断肝纤维化, 而不能进行定量判断, 主观因素的影响可能会造成误差。

总之, Meta分析结果表明, RTE对于评估肝脏明显纤维化和早期肝硬化具有较高诊断价值。在实际应用中, 需要对不同人群采取相应的诊断值。

### 4 参考文献

- Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001; 344: 495-500 [PMID: 11172192 DOI: 10.1056/NEJM200102153440706]
- Kallel F, Ophir J. Limits on the contrast of strain concentrations in elastography. *Ultrasound Med Biol* 1998; 24: 1215-1219 [PMID: 9833591 DOI: 10.1016/S0301-5629(98)00106-9]
- 赵子卓, 罗葆明. 超声弹性成像基本原理及技术. 中国医疗器械信息 2008; 14: 6-8
- Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*

- 1996; 24: 289-293 [PMID: 8690394 DOI: 10.1002/hep.510240201]
- Hu Q, Zhu SY, Kang LK, Wang XY, Lun HM, Xu CM. Non-invasive assessment of liver fibrosis using real-time tissue elastography in patients with chronic hepatitis B. *Clin Radiol* 2014; 69: 194-199 [PMID: 24290780 DOI: 10.1016/j.crad.2013.10.003]
- Koizumi Y, Hirooka M, Kisaka Y, Konishi I, Abe M, Murakami H, Matsuura B, Hiasa Y, Onji M. Liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: noninvasive diagnosis by means of real-time tissue elastography--establishment of the method for measurement. *Radiology* 2011; 258: 610-617 [PMID: 21273523 DOI: 10.1148/radiol.10100319]
- Paparo F, Cevasco L, Zefiro D, Biscaldi E, Bacigalupo L, Balocco M, Pongiglione M, Banderali S, Forni GL, Rollandi GA. Diagnostic value of real-time elastography in the assessment of hepatic fibrosis in patients with liver iron overload. *Eur J Radiol* 2013; 82: e755-e761 [PMID: 24050879 DOI: 10.1016/j.ejrad.2013.08.038]
- Wang J, Guo L, Shi X, Pan W, Bai Y, Ai H. Real-time elastography with a novel quantitative technology for assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B. *Eur J Radiol* 2012; 81: e31-e36 [PMID: 21216123 DOI: 10.1016/j.ejrad.2010.12.013]
- Kanamoto M, Shimada M, Ikegami T, Uchiyama H, Imura S, Morine Y, Kanemura H, Arakawa Y, Nii A. Real time elastography for noninvasive diagnosis of liver fibrosis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009; 16: 463-467 [PMID: 19322509 DOI: 10.1007/s00534-009-0075-9]
- Friedrich-Rust M, Ong MF, Herrmann E, Dries V, Samaras P, Zeuzem S, Sarrazin C. Real-time elastography for noninvasive assessment of liver fibrosis in chronic viral hepatitis. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188: 758-764 [PMID: 17312065 DOI: 10.2214/AJR.06.0322]
- Colombo S, Buonocore M, Del Poggio A, Jomoletti C, Elia S, Mattiello M, Zabbialini D, Del Poggio P. Head-to-head comparison of transient elastography (TE), real-time tissue elastography (RTE), and acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging in the diagnosis of liver fibrosis. *J Gastroenterol* 2012; 47: 461-469 [PMID: 22223175 DOI: 10.1007/s00535-011-0509-4]
- 陈曦, 解丽梅, 董颖慧, 广畅, 张晓雯. 实时超声弹性成像诊断慢性肝病肝纤维化. 中国医学影像技术 2012; 28: 129-132
- Ochi H, Hirooka M, Koizumi Y, Miyake T, Tokumoto Y, Soga Y, Tada F, Abe M, Hiasa Y, Onji M. Real-time tissue elastography for evaluation of hepatic fibrosis and portal hypertension in nonalcoholic fatty liver diseases. *Hepatology* 2012; 56: 1271-1278 [PMID: 22488593 DOI: 10.1002/hep.25756]
- Morikawa H, Fukuda K, Kobayashi S, Fujii H, Iwai S, Enomoto M, Tamori A, Sakaguchi H, Kawada N. Real-time tissue elastography as a tool for the noninvasive assessment of liver stiffness in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 2011; 46: 350-358 [PMID: 20697747 DOI: 10.1007/s00535-010-0301-x]
- Castéra L, Foucher J, Bernard PH, Carvalho F, Alaix D, Merrouche W, Couzigou P, de Ledinghen V. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year

- prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology* 2010; 51: 828-835 [PMID: 20063276 DOI: 10.1002/hep.23425]
- 16 Myers RP, Pomier-Layrargues G, Kirsch R, Pollett A, Duarte-Rojo A, Wong D, Beaton M, Levstik M, Crotty P, Elkashab M. Feasibility and diagnostic performance of the FibroScan XL probe for liver stiffness measurement in overweight and obese patients. *Hepatology* 2012; 55: 199-208 [PMID: 21898479 DOI: 10.1002/hep.24624]

编辑 郭鹏 电编 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有

### • 消息 •

## 《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊

本刊讯 2011-12-02, 中国科学技术信息研究所在北京发布2010年中国科技论文统计结果, 经过中国精品科技期刊遴选指标体系综合评价, 《世界华人消化杂志》被评为2011年度中国精品科技期刊. 中国精品科技期刊以其整体的高质量示范作用, 带动我国科技期刊学术水平的提高. 精品科技期刊的遴选周期为三年. (《世界华人消化杂志》编辑部)



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
8226 Regency Drive, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

