

Assessment of hepatic fibrosis stage by transient elastography: An Meta-analysis

WANG Yi-jiao, TANG Shao-shan*

(Department of Ultrasound, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China)

[Abstract] **Objective** To explore the diagnostic value of transient elastography (TE) for hepatic fibrosis stage assessment with Meta-analysis. **Methods** English and Chinese articles related to TE diagnosis for hepatic fibrosis in PubMed, Ovid, CBM, CNKI and VIP database were evaluated and selected. Data of enrolled articles were analyzed with Meta-disc 1.4 software. **Results** A total of 16 English studies were included. The pooled sensitivity, specificity and the area under curve (AUC) of summary receiver operating characteristic (SROC) curve for significant fibrosis ($\geq F2$) and cirrhosis (F4) was 73.90%, 80.00%, 0.8648 and 81.30%, 89.80%, 0.9469, respectively. **Conclusion** TE is a noninvasive detection method of hepatic fibrosis with high accuracy, especially of cirrhosis in early stage.

[Key words] Hepatic fibrosis; Transient elastography; Meta-analysis

瞬时弹性成像评价肝纤维化分级的 Meta 分析

王一娇, 唐少珊*

(中国医科大学附属盛京医院超声科, 辽宁 沈阳 110004)

[摘要] **目的** 应用 Meta 分析评价瞬时弹性成像(TE)技术对肝纤维化分级的诊断价值。**方法** 对 Pubmed、Ovid 以及中国生物医学文献数据库、中国期刊网、维普数据网中有关 TE 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 软件对入选文献数据进行分析。**结果** 共纳入 16 篇英文文献。TE 对明显肝纤维化($\geq F2$)组和早期肝硬化(F4)组的合并敏感度、特异度、SROC 曲线下面积分别为 73.90%、80.00%、0.8648 和 81.30%、89.80%、0.9469。**结论** TE 技术对肝纤维化分级、尤其对于判断早期肝硬化具有较高诊断价值。

[关键词] 肝纤维化; 瞬时弹性成像; Meta 分析

[中图分类号] R445.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2012)03-0529-05

目前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”, 但为有创检查, 可能出现一系列并发症, 且由于穿刺部位局限而易出现抽样误差。瞬时弹性成像(transient elastography, TE)技术是 2003 年出现的应用超声波技术测定肝组织弹性的无创性方法^[1]。许多研究证实, TE 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 TE 对肝纤维化的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 资料来源 通过计算机检索 2003 年 1 月—2011 年 3 月的相关文献, 数据库包括 Pubmed、Ovid 以及中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊网(CNKI)、维普数据网(VIP)。检索词为“liver cirrhosis”、“elasticity imaging techniques”、“fibrosis”、“transient elastography”、“fibroscan”、“肝纤维化”、“肝硬化”、“瞬时弹性成像”、“弹性成像”等。

1.2 文献纳入及排除标准 纳入标准: ①前瞻性研究; ②研究对象包括各种病因导致的肝纤维化患者; ③

[作者简介] 王一娇(1983—), 女, 黑龙江密山人, 在读硕士。研究方向: 腹部超声诊断。E-mail: sos3140@163.com

[通讯作者] 唐少珊, 中国医科大学附属盛京医院超声科, 110004。E-mail: tangss@sj-hospital.org

[收稿日期] 2011-10-02 **[修回日期]** 2011-10-26

通过 TE 诊断肝纤维化分级;④有病理诊断结果,并采用 METAVIR 分级法将纤维化分为 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:早期肝硬化);⑤病例数不少于 20 例;⑥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。

1.3 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、国别、发表期刊、发表时间、研究对象样本量、病因、年龄、性别、TE 检查与病理活检时间差以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)。

1.4 文献质量评价 根据诊断性试验准确性质量评价工具 QUADAS(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。

1.5 统计学分析 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)及其 95%可信区间,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 ROC 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(真阳性率与假阴性率之比)与对照组中试验阳性的比值(假阳性率与真阴性率之比),DOR 越大,表明诊断试验判别有无疾病的能力越强。对 DOR 结果采用 χ^2 检验评估其异质性, $I^2 \leq 25\%$ 表明异质性较小, $I^2 > 25\%$ 表明存在异质性。如果存在异质性,选用随机效应模型,否则采用固定效应模型。

2 结果

2.1 文献筛检 初步检索得到相关中文文献 67 篇,相关英文文献 167 篇;经筛选共 16 篇^[2-17] 文献入选,均为英文。16 篇文献中有 4 篇描述了 TE 评价 $\geq F1$ 的诊断价值,病例数为 488 例;13 篇描述了 TE 评价 $\geq F2$ 的诊断价值,病例数为 1520 例;8 篇描述了 TE 评价 $\geq F3$ 的诊断价值,病例数为 839 例;14 篇描述了 TE 评价 F4 的诊断价值,病例数为 1666 例。

2.2 纳入研究特点及质量评价 入选文献的基本特征参见表 1。9 篇文献评为 A 级;5 篇文献因无法确定 TE 与病理检查时间间隔及是否使用盲法而评为 B 级^[2-6];2 篇文献因 TE 检查与病理检查时间间隔过长(接近和超过 12 个月)而评为 C 级^[7-8]。

2.3 统计分析结果 因 $\geq F1$ 、 $\geq F3$ 组别文献数较少,不宜进行 Meta 分析,故只针对 $\geq F2$ (明显肝纤维化)和 F4(早期肝硬化)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、2),不存在阈值效应引起的异质性。 $\geq F2$ 组 $I^2 = 71.5\%$,F4 组 $I^2 = 70.1\%$ (图 3、4),表明两组均存在较高异质性。采

表 1 16 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 | 样本量 | 纤维化分级 | 界值(kPa) | | 质量等级 |
|-------------------------------|-------|------|-----------------------|-----|-------------|---------|------|------|
| | | | | | | F2 | F4 | |
| Sporea ^[2] | 罗马尼亚 | 2010 | 乙肝,丙肝 | 71 | F2,F4 | 7.6 | 13.2 | B |
| Lupsor ^[4] | 罗马尼亚 | 2010 | 非酒精性脂肪肝 | 72 | F1,F2,F3 | 6.8 | — | A |
| Anastasiou ^[17] | 英国 | 2010 | 丙肝,乙肝,自身免疫性肝病,非酒精性脂肪肝 | 65 | F2,F3,F4 | 9.7 | 15.3 | A |
| Corradi ^[10] | 意大利 | 2009 | 肝移植术后感染丙肝 | 56 | F2 | 10.1 | — | A |
| Wang ^[14] | 台湾地区 | 2009 | 乙肝,丙肝,二者都有 | 320 | F1,F2,F4 | 9.5 | 12 | A |
| Di Marco ^[3] | 意大利 | 2009 | 地中海贫血患者感染丙肝 | 53 | F4 | — | 13 | B |
| Kim ^[15] | 韩国 | 2009 | 乙肝 | 130 | F4 | — | 10.1 | A |
| Lupsor ^[16] | 罗马尼亚 | 2009 | 丙肝 | 96 | F1,F2,F3,F4 | 8.1 | 13.1 | B |
| Ziol ^[5] | 法国 | 2009 | 脂肪肝,乙肝,丙肝 | 162 | F2,F4 | 7.7 | 14 | B |
| Kim do ^[12] | 韩国 | 2009 | 慢性肝炎 | 91 | F4 | — | 10.3 | A |
| Friedrich-Rust ^[7] | 德国 | 2009 | 慢性病毒性肝炎 | 81 | F2,F3,F4 | 6.3 | 9.8 | C |
| Arena ^[6] | 意大利 | 2008 | 丙肝 | 150 | F2,F3,F4 | 7.8 | 14.8 | B |
| Yoneda ^[11] | 日本 | 2008 | 非酒精性脂肪肝 | 97 | F1,F2,F3,F4 | 6.65 | 17.5 | A |
| de Ledinghen ^[9] | 法国 | 2006 | HIV 及丙肝复合感染患者 | 72 | F2,F4 | 4.5 | 14.5 | A |
| Corpechot ^[8] | 法国 | 2006 | 原发性胆汁性肝硬化,原发性硬化性胆管炎 | 95 | F2,F3,F4 | 7.3 | 17.3 | C |
| Castera ^[13] | 法国 | 2005 | 丙肝 | 183 | F2,F3,F4 | 7.1 | 12.5 | A |

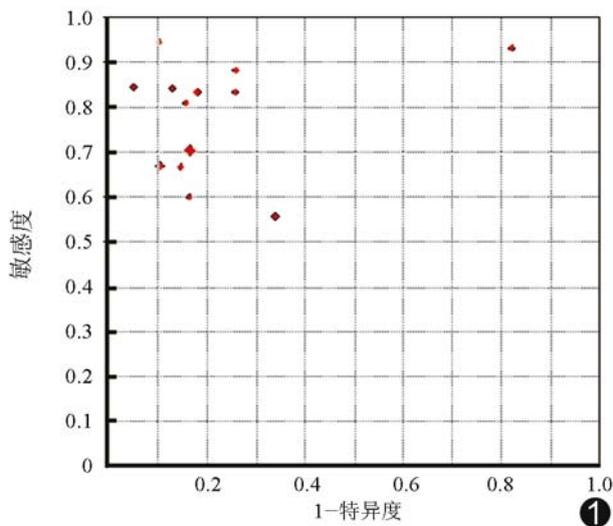


图 1 明显肝纤维化组(≥F2)散点图分布

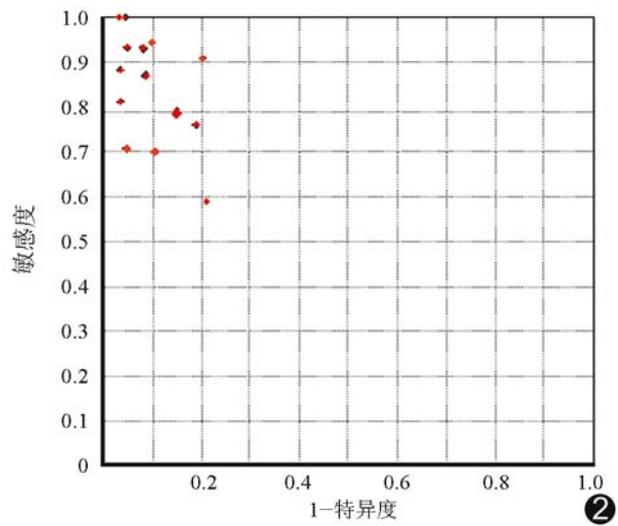


图 2 早期肝硬化组(F4)散点图分布

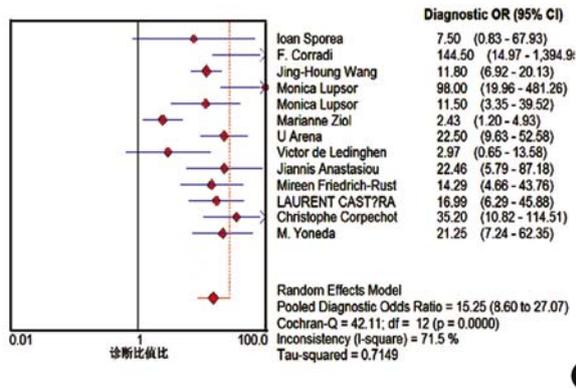


图 3 明显肝纤维化组(≥F2)诊断比值比

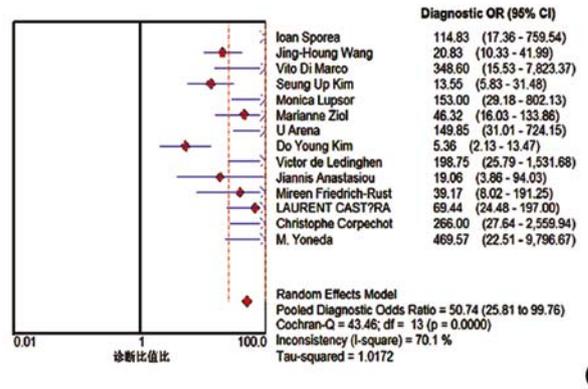


图 4 早期肝硬化组(F4)诊断比值比

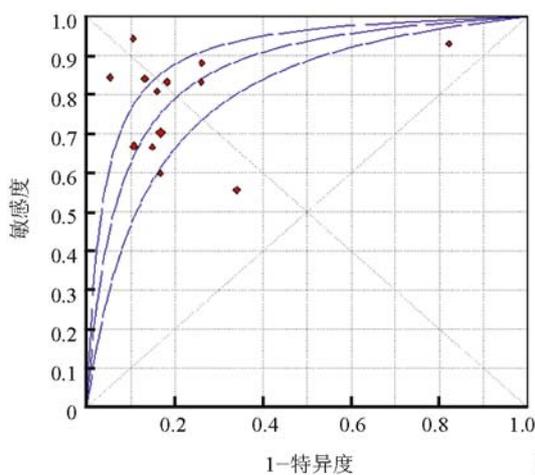


图 5 明显肝纤维化组(≥F2)SROC 曲线

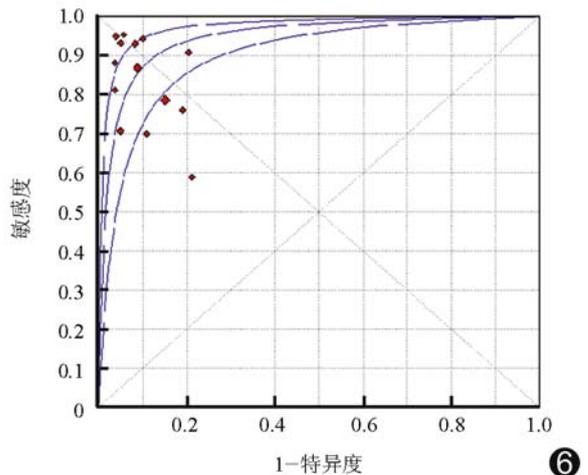


图 6 早期肝硬化组(F4)SROC 曲线

用随机效应模型进行分析, ≥F2 组的合并敏感度、特

异度、比值比分别为 0.739(95%CI: 0.709~0.769)、

0.800(95%CI:0.767~0.830)、15.253(95%CI:8.595~27.067);F4 组的合并敏感度、特异度、比值比分别为 0.813(95%CI:0.773~0.850)、0.898(95%CI:0.880~0.915)、50.743(95%CI:25.810~99.761)。 \geq F2 组 AUC=0.8648, $Q^*=0.7954$;F4 组 AUC=0.9469, $Q^*=0.8863$ (图 5、6)。

3 讨论

TE 通过测定肝脏的僵硬程度来判断肝纤维化、肝硬化的分级,利用 50 Hz 的低频脉冲振动波,分析多个部位 2~5 cm 大小的肝脏,之后将结果转换成千帕(kPa)压力值;肝组织质地越硬,超声波在肝内传播的速度越快,得出的千帕值越高^[18]。以肝穿活检 METAVIR 分级方法结果为标准,TE 分级诊断肝纤维化的准确性较高^[19]。

Meta 分析是对相同研究目的的多个独立研究结果进行系统分析、定量综合的一种研究方法,能有效增大研究的样本含量,减少随机误差,提高检验统计效能,尤其对样本含量较小的临床研究更具有重要意义^[20]。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,TE 评价 \geq F2 和 F4 时,AUC 分别为 0.8648、0.9469,表明 TE 在评价明显肝纤维化、早期肝硬化方面有较高应用价值,尤其适合应用于诊断早期肝硬化。

本研究纳入文献具有较高异质性(\geq F2 和 F4 组 I^2 均大于 70%),可能与各组研究对象的肝纤维化病因不同、得到的对纤维化分级的临界值不同有关。 \geq F2 组的诊断值在 4.5~10.1 kPa 之间,多数文献集中在 6.0~8.0 kPa,界值为 4.5 kPa 的研究对象是 HIV 和 HCV 复合感染的病例^[9],界值为 10.1 kPa 的研究对象是肝移植术后感染 HCV 的病例^[10];同样 F4 组的诊断值在 9.8~17.5 kPa 之间,多数文献集中在 12.0~15.0 kPa,界值为 9.8 kPa 的研究对象是慢性病毒性肝炎的病例^[7],界值为 17.5 kPa 的研究对象是非酒精性脂肪肝的病例^[11]。有文献指出用单个诊断值的方法不如使用多层次似然比分析法(multilevel likelihood ratios analysis)^[6]。也有研究者认为亚洲人临界值可能普遍低于欧美人,但需要更多病例来证明^[12]。

大多数文献的研究对象为肝炎患者,且以 HCV

感染患者为主。有作者^[8]认为 TE 同样适用于原发性胆汁性肝硬化和原发性硬化性胆管炎患者,在肝纤维化分级分别为 \geq F2、 \geq F3 和 F4 的病例组中,其 AUC 值分别为 0.92、0.95 和 0.96,表明 TE 评价上述两种病因造成的肝纤维化分级有着更高诊断价值。

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,可得出不同的病理诊断结果^[9],因此会造成病理结果的偏差,提示 TE 的诊断价值可能被低估^[12]。同时,有学者^[21]强调 TE 评价的是纤维化的量,而病理 METAVIR 分级还考虑到结构变化,认为这是导致 TE 结果与病理结果出现非线性关系的原因之一。通常肝纤维化分布不均匀,增大采样面积无疑会提高诊断的可信度,而 TE 采样面积通常是活检的百倍以上^[8,13]。

与常规诊断肝纤维化的实验室方法如谷草转氨酶/谷丙转氨酶(AST/ALT)、血小板比值(APRI)等结果相比较,TE 的诊断价值更高^[9,12]。将 TE 与 Fibroest 相结合能够使大部分丙肝患者免受活检之苦^[13]。

另外,有研究^[11]表明,炎症坏死程度会影响 TE 值,在同一级别内,中等和严重炎症者较轻度炎症者平均高 1.7 kPa,较无炎症者高 2.4 kPa^[6],而脂肪肝并不影响 TE 值^[6,9,11]。但 TE 检查也有其局限性,如不适用于肥胖、腹腔积液或肋间隙很窄的患者。

综上所述,Meta 分析结果表明,TE 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,尤其是对早期肝硬化病例,其 AUC 值可达 0.947。由于不同病因引起的肝纤维化的 TE 诊断界值不尽相同,在实际应用中,应根据不同人群,采用相应的诊断值。

[参考文献]

- [1] Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, et al. Transient elastography: A new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol*, 2003, 29(12):1705-1713.
- [2] Sporea I, Sirlu R, Popescu A, et al. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI)—a new modality for the evaluation of liver fibrosis. *Med Ultrason*, 2010, 12(1):26-31.
- [3] Di Marco V, Bronte F, Cabibi D, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis in thalassaemia major patients by transient elastography (TE)—lack of interference by iron deposition. *Br J Haematol*, 2010, 148(3):476-479.
- [4] Lupsor M, Badea R, Stefanescu H, et al. Performance of a new elastographic method (ARFI technology) compared to unidimensional transient elastography in the noninvasive assessment of

- chronic hepatitis C. Preliminary results. *J Gastrointest Liver Dis*, 2009, 18(3):303-310.
- [5] Zioli M, Kettaneh A, Ganne-Carrié N, et al. Relationships between fibrosis amounts assessed by morphometry and liver stiffness measurements in chronic hepatitis or steatohepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2009, 21(11):1261-1268.
- [6] Arena U, Vizzutti F, Abraldes JG, et al. Reliability of transient elastography for the diagnosis of advanced fibrosis in chronic hepatitis C. *Gut*, 2008, 57(9):1288-1293.
- [7] Friedrich-Rust M, Wunder K, Kriener S, et al. Liver fibrosis in viral hepatitis: Noninvasive assessment with acoustic radiation force impulse imaging versus transient elastography. *Radiology*, 2009, 252(2):595-604.
- [8] Corpechot C, El Naggar A, Poujol-Robert A, et al. Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC. *Hepatology*, 2006, 43(5):1118-1124.
- [9] de Ledinghen V, Douvin C, Kettaneh A, et al. Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2006, 41(2):175-179.
- [10] Corradi F, Piscaglia F, Flori S, et al. Assessment of liver fibrosis in transplant recipients with recurrent HCV infection: usefulness of transient elastography. *Dig Liver Dis*, 2009, 41(3):217-225.
- [11] 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). *Dig Liver Dis*, 2008, 40(5):371-378.
- [12] Kim do Y, Kim SU, Ahn SH, et al. Usefulness of fibroScan for detection of early compensated liver cirrhosis in chronic hepatitis B. *Dig Dis Sci*, 2009, 54(8):1758-1763.
- [13] Castera L, Vergniol J, Foucher J, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 2005, 128(2):343-350.
- [14] Wang JH, Changchien CS, Hung CH, et al. FibroScan and ultrasonography in the prediction of hepatic fibrosis in patients with chronic viral hepatitis. *J Gastroenterol*, 2009, 44(5):439-446.
- [15] Kim SU, Ahn SH, Park JY, et al. Liver stiffness measurement in combination with noninvasive markers for the improved diagnosis of B-viral liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol*, 2009, 43(3):267-271.
- [16] Lupsor M, Badea R, Stefanescu H, et al. Performance of unidimensional transient elastography in staging non-alcoholic steatohepatitis. *J Gastrointest Liver Dis*, 2010, 19(1):53-60.
- [17] Anastasiou J, Alisa A, Virtue S, et al. Noninvasive markers of fibrosis and inflammation in clinical practice: prospective comparison with liver biopsy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 22(4):474-480.
- [18] 袁敏, 杨长青. 瞬时弹性成像在肝纤维化无创性诊断中的应用. *国际消化病杂志*, 2008, 28(6):468-470.
- [19] Stebbing J, Farouk L, Panos G, et al. A meta-analysis of transient elastography for the detection of hepatic fibrosis. *J Clin Gastroenterol*, 2010, 44(3):214-219.
- [20] 杨克虎. 系统评价指导手册. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 179-213.
- [21] Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2003, 38: 1449-1457.

2011 版中国科技期刊引证报告相关数据 ——《中国医学影像技术》

由中国科学技术信息研究所主持的“2011 中国科技论文统计结果发布会”于 2011 年 12 月 2 日在北京国际会议中心举行。《中国医学影像技术》杂志在《2011 版中国科技期刊引证报告》(核心版)的相关数据为:

- 1 文献来源量: 681 篇;
- 2 基金论文比: 0.35;
- 3 总被引频次: 3959;
- 4 影响因子: 0.870;
- 5 学科扩散指标: 14.72;
- 6 学科影响指标: 0.79;
- 7 综合评价总分: 68.0。