

乙型肝炎相关性肝硬化的无创性诊断

方正亚, 张国顺, 刘斌, 孟冬梅

■背景资料

肝活检被认为是诊断肝纤维化的“金标准”, 但其存在有创性、易出血、患者依从性差等不足。因此寻找一种无创的肝纤维化诊断方法将显得尤为重要。由于肝纤维化是缓慢进展的, 这就要求无创性诊断技术, 不仅能够监测病情转归、更可以评估患者预后。

方正亚, 张国顺, 刘斌, 孟冬梅, 华北理工大学附属医院消化内科 河北省唐山市 063000

方正亚, 在读硕士, 主要从事肝炎、肝硬化疾病的研究。

作者贡献分布: 文献整理与论文写作由方正亚与张国顺完成; 文章修改与总体思路与论文设计由张国顺完成; 文献收集由刘斌与孟冬梅完成。

通讯作者: 张国顺, 主任医师, 063000, 河北省唐山市路北区建设南路73号, 华北理工大学附属医院消化内科。
zguoshun@sina.com
电话: 0315-3725897

收稿日期: 2016-08-11
修回日期: 2016-08-21
接受日期: 2016-09-05
在线出版日期: 2016-10-18

Non-invasive diagnosis of hepatitis B virus-related cirrhosis

Zheng-Ya Fang, Guo-Shun Zhang, Bin Liu, Dong-Mei Meng

Zheng-Ya Fang, Guo-Shun Zhang, Bin Liu, Dong-Mei Meng, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of North China University of Technology, Tangshan 063000, Hebei Province, China

Correspondence to: Guo-Shun Zhang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of North China University of Technology, Lubei District, 73 Jianshe South Road, Tangshan 063000, Hebei Province, China. zguoshun@sina.com

Received: 2016-08-11
Revised: 2016-08-21
Accepted: 2016-09-05
Published online: 2016-10-18

Abstract

Chronic hepatitis B (CHB)-related cirrhosis is a major threat to public health, and about 23% of

patients with CHB progress naturally to liver cirrhosis. Worldwide, about 650000 people die each year from various complications caused by CHB. Liver cirrhosis has become a global concern. Progressive hepatic fibrosis can lead to cirrhosis, and early diagnosis of liver fibrosis is fundamental. Staging fibrosis is critical for the prognosis evaluation and management of patients with liver diseases. Liver biopsy is the reference standard for assessment of liver fibrosis. However, this method is invasive, and is associated with pain and complications that can be fatal, which leads to the progress of non-invasive assessment based on serological and imaging techniques. These non-invasive assessments have been shown to be effective in the diagnosis of liver fibrosis. This article mainly introduces the principle, clinical application, diagnostic efficacy, and limitations of non-invasive assessments for hepatitis B virus-related fibrosis.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chronic liver disease; Chronic hepatitis B; Cirrhosis; Non-invasive diagnosis

Fang ZY, Zhang GS, Liu B, Meng DM. Non-invasive diagnosis of hepatitis B virus-related cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(29): 4092-4101 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i29/4092.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i29.4092>

摘要

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)相关性肝硬化是威胁公众健康的主要疾病, 20%-30%的CHB可进展到肝硬化。世界范

■同行评议者

顾生旺, 主任医师, 江苏省淮安市解放军第八二医院感染内科

国内, 每年大约有650000人死于CHB导致的各种并发症, 肝硬化已成为一个全球关注的问题。肝硬化是由肝纤维化进展而来的, 肝纤维化的早期诊断是根本。纤维化的分期对于肝病患者的预后和管理是至关重要的。肝组织活检被认为是肝纤维化分期及诊断的金标准。但是肝活检是有创性检查, 存在一定的痛苦和可能致命的并发症。因此一些基于血清学和影像学的非侵入性的技术应运而生, 并在肝纤维化诊断中得到验证。本文主要介绍上述这些无创性技术在CHB患者肝纤维化临床诊断中的应用价值、检验效能、优势及局限性。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 慢性肝病; 慢性乙型肝炎; 肝硬化; 无创性诊断

核心提要: 肝纤维化无创性诊断技术(血清直接、间接标志物、腹部超声、瞬时弹性扫描、声辐射力脉冲成像、实时弹性成像、腹部CT、磁共振弹性成像技术)在过去的十几年中已经进行了广泛的研究。本文主要论述这些技术在肝纤维化的诊断中相关原理、诊断性能、优缺点, 从而对肝纤维化的防治提供指导意见。

方正亚, 张国顺, 刘斌, 孟冬梅. 乙型肝炎相关性肝硬化的无创性诊断. 世界华人消化杂志 2016; 24(29): 4092-4101 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i29/4092.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i29.4092>

0 引言

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)是由乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染所致, HBV感染可分为急性或慢性感染。CHB感染的疾病谱及自然史多种多样, 一些CHB患者病情可不活动, 并且不出现明显肝脏损伤。对于另外一些患者, 可能会出现进展性肝纤维化, 并最终导致肝硬化(终末期肝病), 明显增加肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的风险^[1]。CHB患者的纵向研究显示: 5年进展为肝硬化的累积风险为8%-20%, 每年大约20%的患者会出现肝脏失代偿, HCC的年发生率较高(范围<1%-5%)。未治疗失代偿期肝硬化患者预后不佳, 5年生存率为15%-40%^[2]。近年来, 大量的临床研究证实肝纤维化早期经正规的抗病毒治疗完全有可能发生逆转, 因此肝纤维化的

早期诊断至关重要。

肝组织活检被认为是评判肝纤维化及纤维化程度的金标准。采用快速穿刺方法, 从肝内抽取少量的肝组织, 直接在显微镜下观察其组织形态的改变, 再结合临床资料, 做出肝纤维化的诊断。目前针对肝纤维化及炎症坏死程度分级、分期, METAVIR系统评分是应用最为广泛的。METAVIR分级将纤维化分5期: F0期无纤维化; F1期轻度纤维化; F2期显著纤维化; F3期严重纤维化; F4期肝硬化。然而许多因素影响纤维化分期与活检的准确性。(1)诊断准确性与活检标本的长度有关, 活检所需样品长度通常1-2 cm, 体积相当于肝脏1/50000。然而肝脏组织学损伤是不均匀分布的, 所以一个小样本的肝活检可造成肝病患者纤维化程度被高估或低估^[3,4]。单方向的穿刺活检, 可造成10%-30%的肝硬化被漏诊^[5]。所以美国肝脏疾病研究协会建议肝活检样本长度至少20-30 mm且至少含有11个完整的汇管区同时多方向穿刺活检可以提高准确性^[6]。(2)肝组织活检作为一项有创检查, 存在着疼痛、出血、感染、甚至死亡等并发症;(3)纤维化是一动态过程, 重复的活组织切片检查, 以评估疾病的进展或治疗的反应是不切实际的, 会造成患者造成心理上的压力, 经济上的负担, 导致患者依从性差。

基于以上这些不足, 迫切需要可以反复评估肝纤维化程度、监测治疗反应, 并确定预后的非侵入性诊断技术。在CHB成人患者中已经明确的评判肝纤维化的非侵入性方法包括:(1)血清学诊断方法: 分为直接标志物、间接标志物两大类;(2)影像学的诊断技术: 主要为腹部超声、瞬时弹性扫描、声辐射力脉冲成像、实时弹性成像、腹部断层扫描、磁共振弹性成像等。本文就上述这些非侵入性技术在肝纤维化的诊断中相关原理、诊断性能、优缺点等方面的研究进展做一综述。

1 血清学标志物

血清标志物检测是近年来在肝纤维化诊断中发展较快的无创性诊断方法, 其检测方法简单易行、经济、重复性好, 是目前临床上诊断肝纤维化较为常用的一种技术手段。血清标志物主要分为间接和直接标志物两大类。

1.1 直接标志物 肝纤维化形成的本质是肝脏内细胞外基质合成和降解失衡, 表现为糖蛋白、

■ 研究前沿

现已证实, 肝纤维化的病理过程是可逆的, 早期诊断和及时抗纤维化治疗对于肝硬化的预后具有重要的临床价值。国内外学者不断探索研究运用各种方法(血清学标志物、血清学诊断模型、成像技术等), 力求建立简便易行、准确性高、特异性强能早期反映肝纤维化的指标。

■ 相关报道

国外Martin等和Naveau等研究发现, 在肝纤维化诊断中现有的非侵入性成像技术优于血清学标志物及诊断模型, 大多数血清标志物诊断模型只在重度纤维化及肝硬化阶段敏感性较高。磁共振弹性成像技术虽然在肝纤维早期诊断中最为敏感, 但仍然无法取代肝组织活检。

胶原蛋白、蛋白聚糖等沉积。直接标志物反映血清细胞外基质的变化, 主要包括透明质酸(hyaluronan, HA)、层粘连蛋白、III型前胶原(procollagenIII, PIII)、IV型胶原等。在众多标志物中对于肝纤维化诊断敏感性较高的取得学者公认的主要是HA和PIII。

1.1.1 PIII: PIII是肝细胞外基质的主要胶原成分, 直接反映胶原代谢的状况, 其血清的水平增高反映合成活跃, 与肝纤维化的程度有着密切关系。在检测纤维化的敏感度和特异度分别为76%-78%和71%-81%, 当联合使用其他前胶原片段时, 特异度可以提高^[7]。然而PIII特异性较低, 临床实用价值不高。PIII升高不仅发生在肝纤维化, 在风湿性疾病、肺纤维化及慢性胰腺炎等患者中也可升高。

1.1.2 HA: 是细胞外基质中由间质细胞合成的大分子多糖蛋白, 经血循环到达肝脏, 在肝脏内皮细胞降解, 当肝脏损伤时, 肝脏的清除能力下降, 合成增加; 肝窦内皮细胞受损, 从而使分解减少, 血清中水平增高, 是反映肝纤维化的血清学指标。对于诊断F \geq 2期的受试者工作特征曲线下面积(area under receiver operating characteristic, AUROC)为0.82-0.92^[8-10]。但HA的特异性不高, 其他影响细胞外基质代谢的疾病及晚期癌症等均可致血清HA增高。

总的来说血清学标志物检测结果客观、重复性好、检测成本低、几乎无并发症及取样误差, 在肝纤维化评估及病情动态检测具有一定的帮助。不足之处为: 在纤维化早期不敏感, 单一指标测定对于肝纤维分期及诊断特异性、敏感性均较差, 肝脏特异性不高, 受新陈代谢、清除、排泄及其他合并征的影响。

1.2 间接标志物 主要是指在肝纤维化发展过程与肝功能损害或肝功能下降有关血清学指标如天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、凝血功能、血小板(blood platelet, PLT)计数、血清白蛋白、血清总胆红素、血脂等以及建立在这些血清学指标上的肝纤维化诊断模型(APRI、FIB-4、Fibro Test), 基于现实的需要这里我们主要论述有关的肝纤维化诊断模型。

1.2.1 APRI: APRI即AST和PLT比率指数。AST主要由肝实质细胞生成, 在人体内分布较广泛, 以心肌浓度最高, 其次是肝脏。肝内AST主要

分布于肝细胞线粒体内(约80%), 当肝组织受损严重涉及亚细胞结构时, 线粒体内的AST便可大量释放入血, 使其血清AST浓度显著升高; 血小板由骨髓造血组织中的巨核细胞产生: (1)肝炎病毒对骨髓巨核细胞系统有明显的抑制作用, 骨髓增生不良导致PLT数量减少; (2)肝硬化患者存在获得性血小板贮存; (3)慢性活动性乙型肝炎伴自身免疫功能紊乱, 血小板相关免疫球蛋白水平升高, 使血小板免疫破坏增加, 致血小板减少; (4)肝硬化患者出现脾功能亢进, 由于脾功能亢进使血小板损伤破坏增加, 血小板在脾脏停留时间缩短, 成熟受到抑制, 寿命缩短。因此, 动态观察血清AST活性、血小板数值可以很好的监测肝病患者病情及判断预后情况。

APRI对于肝硬化的评估是一个简单易行的血清标志物模型, 在肝纤维化、肝硬化的评估和诊断中具有相对较高的准确性。其计算公式为 $[(AST/ULN) \times 100/PLT(10^9/L)]^{[11]}$ 。成人中APRI评分 >2 , 预示患者已经发生肝硬化。在18项荟萃研究分析, 当APRI >2 时, 在肝硬化的诊断过程中, 灵敏度、特异度分别是94%、48%^[12]。在对28例肝硬化病例的分析后发现当APRI >0.5 , 对肝硬化诊断的敏感性为81%, 特异性为55%(AUROC = 0.77)。我国学者分析了178例乙型肝炎肝硬化, 发现当APRI >1.0 时其敏感性75.9%, 特异性为69.2%(AUROC = 0.83)^[13]。最近的研究表明, APRI在酒精性肝硬化、非酒精性脂肪肝病等疾病诊断中, 也具有较高的敏感性与特异性。

与其他更复杂、更先进的血清标志物模型相比, APRI对肝纤维化诊断及分期的确定敏感性稍低^[14]。在合并有急性肝炎或者某些血液系统疾病时, 其诊断效能大大降低。但总体来, APRI在肝硬化的诊断和预后判断方面是一种廉价和方便血清标志物模型, 在资源有限的情况下, APRI是一种切实可行、有效、相对准确的无创性检查。

1.2.2 FIB-4: FIB-4是一个包括4个简单血清标志物即AST、ALT、年龄、PLT计数的肝硬化诊断模型。ALT主要由肝实质细胞生成, 以肝脏分布最多, 少量分布于心肌, 肝内ALT主要存在于肝细胞胞质内, 当肝细胞因受损发生变性、坏死或其他原因引起细胞膜通透性增加时, ALT便逸出胞外。因此, 如上所述ALT和

AST、血小板一样可以用来监测肝病病情变化及预测预后。其计算公式为: $FIB-4 = \text{年龄(年)} \times \text{AST}[\text{U/L}] / (\text{PLT}[10^9/\text{L}] \times \text{ALT}[\text{U/L}])^{1/2}$ 。这标记组合最初是在艾滋病毒和丙型肝炎病毒共同感染患者的队列研究中开发和得到验证的^[15]。在832例肝硬化患者的研究中, 当 $FIB-4 > 3.25$ 时, 确诊肝硬化特异度为97% ($AUROC = 0.76$)。在592例慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)患者的研究过程中发现, 当 $FIB-4 > 3.25$ 确诊为肝硬化的 $AUROC$ 为0.91, < 1.45 时排除患有肝硬化的敏感性约74%。作者认为肝硬化的诊断中, 使用 $FIB-4 > 3.25$ 为肝硬化诊断标准, 可以避免71%的患者通过的活组织切片检查来确诊是否患有肝硬化^[16]。这些结论在其他研究也被验证, 显示 $FIB-4 > 3.25$ 对肝硬化的诊断具有较高的特异性(92%)和预测价值($AUROC = 0.87$)^[17]。一项针对668例经肝组织活检确诊为CHB患者肝硬化的前瞻性研究^[18]表明, $FIB-4$ 在肝纤维化的预测上具有较高的准确率。在诊断F2、F3、F4期 $AUROC$ 分别为0.865、0.91及0.93。 $FIB-4$ 是一种廉价、重复性好、具有较高准确率的非侵入性技术, 在欠发达地区有助于肝纤维化的诊断及肝纤维化病情的监测。但是对于区分不同病因导致的肝纤维化及确诊肝纤维化不同阶段, $FIB-4$ 敏感性较差, 同时对于患有急性肝炎的患者可产生假阳性结果。

1.2.3 Fibrotest: 该模型由法国研究小组建立于2001年, 该小组以肝活检METAVIR分期为标准, 联合检测 $\alpha 2$ -巨球蛋白, 结合珠蛋白、总胆红素、载脂蛋白A、GGT这5个生化指标, 再根据年龄和性别进行诊断模型的选择, 测得Fibrotest(FT)数值, 根据FT值判断肝纤维化的程度。FT最初是用来评估CHC患者肝功能情况^[19]。Chou等^[12]利用FT对CHC患者肝硬化的一项荟萃分析后认为: (截断值 > 0.75 时肝硬化诊断的敏感性56%, 特异性81%; 截断值 > 0.66 时, 敏感性77%, 特异性82%), $AUROC$ 为0.89。194例CHB肝硬化患者的研究结果显示, 诊断肝硬化 $AUROC$ 为0.87(敏感性80%, 特异性84%, 截断值 > 0.68)^[20]。Poynard等^[21]在对6378例不同病因的肝病患者(包括CHC, CHB, 酒精性肝病患者, 与非酒精性脂肪性肝病)的荟萃分析后指出, FT在诊断肝纤维化 $AUROC$ 为0.84, FT在区分肝纤维化不同阶段也具有一定的作用。以上研究表明, FT对于显著肝纤维化的诊断具有重要

意义。然而在实际临床检验工作中, 相关生化指标的检测对实验室条件要求较高, 易导致检测结果的不稳定性, 加之检测材料的昂贵及获得不易, 可能会遗漏许多进展期纤维化及肝硬化患者, 因而这就限制了其在临床中的使用。

2 影像学诊断技术

2.1 超声技术 常规超声(conventional ultrasonography, CUS)已成为一种针对肝硬化诊断行之有效的非侵入性技术, 具有廉价、患者依从性好, 准确率高等优点。慢性肝脏病患者行CUS检查根据肝脏大小、尾状叶肥厚、肝脏表面粗糙、结节状再生等特征性参数变化从而做出肝硬化判断。CUS也可以通过测量门静脉直径、门静脉血流速度、脾脏大小、有无腹水等指标来估算门静脉压力大小, 动态检测肝硬化病情发展。早期的研究^[22]发现肝脏尾状叶肥厚对肝硬化的诊断价值最大。然而随着进一步深入研究发现, 尾状叶肥厚作为肝硬化判定的指标作用被夸大。近些年多数学者通过超声观察肝脏回声、门静脉流速、肝脏大小、尾状叶肥厚、门静脉直径和脾脏大小、肝表面结节大小七项参数综合评分后发现与肝纤维化分期及肝硬化诊断具有很大的相关性。在肝硬化诊断中其灵敏度、特异性、 $AUROC$ 分别为82.2%、80.1%、80.4%^[23]。

彩色多普勒血流成像(color doppler flowimaging, CDFI)是目前世界范围内针对肝硬化患者筛查和评估最常用的诊断方式。在肝纤维化患者中, 肝动脉血流速度较正常人快, 门静脉流速却较正常人慢。通过测定肝动脉、门静脉流速并计算二者的比值能够很好地反应肝纤维化患者血流动力学变化及有助于肝纤维化分期诊断。Liu等^[24]研究发现门静脉流速对F2期和F4期有预测作用, $AUROC$ 分别为0.89和0.92。Bernatik等^[25]在100例肝硬化患者行超声多普勒检查并对比活组织检查后发现, CDFI在肝硬化诊断敏感性85%、特异性93%。

超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEU)在肝硬化的诊断及纤维化分期中已经得到明确肯定。根据注入造影剂后的时间, 将肝脏的显像分为动脉相, 门脉相和延迟相。根据各期相病灶内造影剂进入与退出的模式, 观测成像时间、最大峰值时间、成像后肝动脉肝静脉显影时间差值、门静脉肝静脉显影时间差

■创新盘点

本文通过查阅国外关于肝纤维化无创性诊断技术方面的文献, 结合文献中大量研究数据, 详细论述了各种诊断技术的诊断原理、诊断性能、优点与不足, 不仅内容充实、题材新颖, 现实意义更为突出, 对于肝纤维化诊断提供了切实可行、有意义的参考依据。

应用要点

广大医务工作者通过阅读本文, 可依据本文中所提及的的各种诊断技术在临床工作中, 针对不同病情患者选择经济、安全、高效、特异性强的诊断技术, 对肝纤维化患者的早期诊断及监测病情发展、判断预后具有一定的指导意义。

值、门静脉内径、平均流速等, 从而做出肝纤维化分级及诊断。由于CEU技术需要额外的专业知识, 并且成本较CUS及CDFI高, 诊断结论差异较大, 缺乏统一的诊断参数来评价肝纤维化, 因而限制了其在肝硬化常规检测中的应用。

虽然CUS和CDFI在肝硬化的诊断中具有很高的敏感性和特异性。但是在肝纤维化早期, 形态学改变尚未形成, 声像图不易辨别, 因此CUS对于区分轻、中度肝纤维化价值不大。CDFI虽然可以通过分析门静脉血流、肝动脉血流、根据血流动力学变化在一定程度上对于区分肝纤维化有帮助, 但对明确肝纤维化分级准确性不高, 易受胃肠道气体、病人呼吸、体位、心搏量及操作者的技术影响。

2.2 瞬时弹性成像 基于超声原理的非植入性医疗设备, 是目前研究最为广泛的无创性诊断或评估纤维化程度的超声弹性成像技术。超声转换器探头固定在电动力转换器上, 利用电动力转换器产生50 Hz的低频波剪切波, 经皮肤、皮下组织向肝脏组织内部传播, 剪切波传播的同时, 超声转换器进行一系列信号回收及计算剪切波的传播速度, 根据传播速度推算出肝脏的硬度数值, 结果用kPa表示。传播速度与肝组织硬度(liver stiffness measurement, LSM)呈正相关。如果传播速度越快, LSM越大, 肝脏纤维化程度越重。测量范围是2.5-75 kPa(通常5 kPa)。绝大多数情况下需要成功测定10次, 成功测定值的中位数(median, M)即为最终测定值, 瞬时弹性成像(transient elastography, FibroScan)检测, 要求操作成功率 $\geq 60\%$ 且四分位数间距(interquartile range, IQR)/M即 $IQR/M \leq 0.3$ 。

FibroScan最早是用于CHC患者肝纤维化诊断并得到了很好的验证。在一项对CHC肝纤维化患者行FibroScan检查的荟萃分析, FibroScan在诊断 $F \geq 2$ 期、F3-F4期、F4期时平均AUROC分别为0.84、0.89及0.94^[26]。Castera等^[27]对183例CHC患者行FibroScan检测, 并在同期行肝活组织检查经对比研究发现, FibroScan对于F2期、F3期、F4期纤维化诊断的临界值分别为7.1 kPa、9.5 kPa、12.5 kPa, 其敏感度依次为0.67、0.73、0.87, 特异性是0.89、0.91、0.91。AUROC工作曲线下的面积分别为0.88(95%CI: 0.82-0.92)、0.95(95%CI: 0.90-0.97)和0.95(95%CI: 0.91-0.97)。WHO于2014年发布的《CHC的诊治管理规范》推

荐, CHC患者F2期的LSM临界值为7-8.5 kPa, 其敏感性 & 特异性分别为79%(74%-84%)及83%(77%-88%); F4期的LSM临界值为11-14 kPa, 其敏感性 & 特异性分别为89%(84%-92%)及91%(89%-93%)^[1]。

最新的研究提示FibroScan技术在CHB与CHC患者肝纤维化的评价效能相当。Marcellin等^[28]研究发现, FibroScan在CHB肝硬化患者的诊断中准确率94%, 敏感性57%, 特异性为97%, 阳性预测值为67%。诊断 $F \geq 2$ 期和F4期时LSM最佳截断值分别为7.2 kPa和11 kPa。Sporea等^[29]认为LSM截断值在6.6 kPa时是区分F0期、F1期; F2期和F3期的最佳数值。Chon等^[30]对2772例亚洲CHB肝硬化患者进行了荟萃分析发现FibroScan在亚洲CHB肝硬化患者检测临界值为11.7 kPa时, 灵敏度和特异性分别为84.6%和81.5%, 平均AUROC为0.929。2015年WHO发布的《HBV感染预防管理与治指南》推荐, 对于慢性HBV感染者可用FibroScan技术来评价肝纤维化。F ≥ 2 期临界值为7.0-8.5 kPa, 其敏感性 & 特异性分别为76%(71%-80%)及82%(75%-87%), 阳性预测值及阴性预测值分别为74%(69%-78%)及84%(80%-87%); F4期临界值为11-14 kPa, 其敏感性 & 特异性分别为86%(81%-90%)及87%(83%-90%), 阳性预测值及阴性预测值分别为42%(35%-49%)及98%(97%-99%)^[31]。此外越来越多的研究证明FibroScan不仅适用于病毒性肝炎肝纤维化的监测也可用于其他肝脏疾病患者, 还可以预测肝硬化并发症、评估肝脏移植后肝纤维化再发的机率、抗病毒治疗过程中药物疗效等^[32]。

然而这种先进的无创性诊断技术也存在一些缺点, 在轻度纤维化分期, 特别是区分F1期和F2期之间敏感性较差; 腹水、孕妇、心脏起搏器植入等患者不能用FibroScan检测肝纤维化情况; 在肥胖、肋间隙狭窄等患者操作中失败率较高^[33]; 易受检查前一天进食食物的量、种类的影响; 合并有活动性肝炎的情况下, 肝脏硬度指数会随着ALT升高而升高, 从而造成对肝纤维化程度评估的不准确。因此, FibroScan不推荐用于转氨酶过度升高的患者^[34,35]。最后其他疾病如肝血管瘤、胆汁淤积以及脂肪肝变等均可以影响LSM值^[36]。

2.3 声辐射力脉冲成像 原理是通过探头对检测

部位发射低频力声波脉冲, 组织受到作用力后产生纵向压缩和横向振动, 经探头收集汇总, 计算机处理后得出横向剪切波的速度值, 根据横向剪切波数值大小来估计检测部位LSM. 剪切波数值越大, 代表肝脏纤维化程度越重. 有研究表明, 声辐射力脉冲成像(acoustic radiation force impulse, ARFI)在诊断F2期和F4期方面与FibroScan相比, 阳性预测值基本相当. 518例肝硬化患者的荟萃分析研究发现, 在诊断F2期、F3期及F4期方面AUROC分别为0.87、0.91及0.93. 与肝组织病理活检对比, ARFI在诊断CHB患者F1期、F2期、F3期、F4期的准确性分别为: 66%、73%、94%、97%^[26,37]. 以上研究表明, 在肝硬化诊断过程中, ARFI技术在肝纤维化的诊断与严重程度的评估中具有较高的灵敏度和特异度, 加之其具有成像简单、重复性好、检查时间短等诸多优点. 但应注意在急性炎症细胞浸润、门静脉压力增高、胆汁淤积时会造成对肝纤维化评估过高的影响^[38-40]. 同时在肥胖病人中ARFI的诊断敏感性和FibroScan一样不高^[41].

2.4 实时弹性成像 实时弹性成像(real-time elastorraphy, RTE)是一种新的基于超声组织弹性的评价诊断方法, 可在肝脏的常规B超筛选过程中进行^[42]. 这项技术最初是用在乳腺肿块性质判断、前列腺癌和胰腺诊断方面, 近年来已被用于定量评估肝纤维化程度^[43,44]. RTE依赖于操作时施加的压力引起的组织变形, 利用计算机辅助装置根据组织变形程度来计算组织相对硬度, 并且以彩色图像的形式把组织相对硬度展示出来. Friedrich-Rust等^[42]首先使用对79例肝炎后肝硬化患者行RTE检查, 在与肝脏病理活检组织学评分比较后, 认为在诊断F2期、F3期、F4期方面准确率分别为0.75、0.73、0.69. 我国学者在对71例经病理活检确诊的CHB肝硬化患者行RTE检查后发现, 弹性应变率与组织学纤维化分期之间有很强的负相关^[45]. Wang等^[46]研究表明, RTE在CHB患者肝纤维化诊断上, AUROC为0.66. 依据METAVIR纤维化分级, 在确诊为F4期时截断值在90.31 kPa较为合适. RTE在诊断F2期、F3期及F4期时AUROC曲线高于其他血清学诊断模型, 如APRI、Fibrotest.

对于肝纤维化的评价与诊断RTE是一个系统地、敏感性的技术. 在诊断伴有腹水或有

严重肥胖的肝纤维化患者中同样具有较高的灵敏度和特异性. 但是值得注意的是由于肝脏表面多重反射的存在、无回声区被稠密血管所占据、肋骨和肺对肝脏的覆盖等因素都会影响到超声波穿透力, 如果探头压力过大时, 会导致检测结果的不准确.

2.5 计算机断层扫描 计算机断层扫描(computed tomography, CT)也是肝硬化的诊断中较为常用的一种影像检查技术. 常规CT检查出现肝表面不规则或结节状, 肝实质异常, 门静脉高压(脾肿大, 侧支静脉循环, 门静脉增宽)等特征性改变是诊断肝硬化的重要标志. 同时可借助CT平扫观察肝边缘情况、肝裂、胆囊窝大小、胆囊有无移位、胆囊壁是否增厚等指标可以提高肝硬化诊断的敏感性. 在最近的一份报告中, CT在肝硬化诊断中敏感性77.1%, 特异性为67.6%^[47]. 但是由于在肝纤维化不同阶段、肝硬化代偿期与失代偿期, 上述征象在不同患者之间存在很大差异. 且在肝纤维化早期肝脏形态学变化不大, 检查通常没有任何特征性改变, 因此CT无法用于评价早期肝纤维化.

CT灌注成像(CT perfusion imaging)是一种通过在活体上根据组织、器官血流灌注状态来诊断疾病的新型影像学成像技术. 静脉注射对比剂后对选定的层面进行动态扫描, 获取该层面内每一时间密度曲线. 曲线内, 横坐标代表时间, 纵坐标代表增强后CT值, 反映对比剂在不同时间点肝脏中浓度变化, 从而间接推算肝脏内血流动力学变化. Motosugi等^[48]研究发现, 肝硬化患者门静脉灌注量明显低于非肝硬化患者. Kanda等^[49]认为平肝动脉灌注量、肝动脉灌注指数在肝硬化患者中显著高于健康对照组. Ronot等^[50]为在所有肝纤维化诊断指标中平均通过时间敏感性最好. 平均通过时间在区分F1期、F2-F3期敏感性为71%、特异性65%.

总之CT灌注成像将组织功能与形态相结合, 在微循环水平反映肝纤维时肝脏血流动力学改变, 具有分辨率高、方便、快捷、无创、直观、准确等优点. 但是由于目前对于CT灌注成像缺乏统一的数学模型, 不同灌注模型及计算方法所得出的结果间存在较大差异, 容易造成检测结果可靠性不高. 其次该检查需要静脉注射造影材料且存在一定剂量的电离辐射. 此外呼吸运动也可以影响到灌注参数检测结果.

■名词解释

肝硬化: 是由一种或多种病因引起的、以肝组织弥漫性纤维化、假小叶和再生结节为组织学特征的进行性慢性肝病. 早期无特异性症状, 后期出现门静脉高压和肝功能减退等临床症状, 常并发上消化道出血、肝性脑病、继发感染等而死亡.

同行评价

本文系统性的论述了目前几种常见的无创性肝纤维化评价方法在乙型肝炎肝硬化诊断中的诊断性能、优缺点, 论点明确、内容详实, 结合临床实践, 具有较大的现实意义, 对于今后乙型肝炎肝硬化的诊断提出新的参考意见。

因此在评价肝纤维化早期该技术是否有效还值得深入研究。

2.6 磁共振弹性成像 磁共振弹性成像(magnetic resonance elastography, MRE)类似于超声弹性成像, 基本原理是使用设备采集组织在内源性机械波或外源性的机械波作用下产生的机械位移, 经过数据运算获得能够反映组织弹性特征的弹性图。MRE检查具有整个肝脏的覆盖优势^[51]。在对113例CHB肝硬化患者的均行MRE检查后发现, MRE在F1期、F2期、F3期、F4期的AUROC分别为0.961、0.986、1.000、0.998, 这一研究表明MRE可以准确诊断肝纤维化^[52]。Lee等^[53]报道F1期、F2期、F3期及F4期的MRE临界值分别为2.5、2.7、3.0及3.9 kPa, AUROC为0.987-0.988, 结果表明MRE具有极高的敏感性和特异性。有学者认为比起超声弹性成像MRE在肝纤维化分期上具有更高的准确率^[54]。Venkatesh提出截断值在2.84-2.93之间可以区分正常人和肝纤维化患者^[55]。

MRE作为一种新型、无创的肝纤维化诊断技术, 不仅能够准确诊断肝纤维化, 而且能够对肝纤维化进行分期分级。对比其他几种肝纤维化无创性诊断方法(如: APRI、FIB-4、Fibro Test、FibroScan、ARFI、RTE等), MRE是目前所有无创性诊断方法中最佳的技术手段。对伴有肥胖或者大量腹水的慢性肝病患者, MRE在肝纤维化诊断和肝纤维化分期中同样具有很高的准确率。但是由于MRE检查存在着检查耗时、价格昂贵、设备要求高等诸多不足, 限制了其在肝纤维化诊断中的推广应用; 同时对于患有密闭空间恐惧症或者行心脏起搏器植入的患者MRE是不适合的。

3 结论

过去的十年里, CHB患者肝纤维化无创性诊断和病情监测方面已经取得了重大进步。总的来说, 从肝纤维化诊断及分期角度考虑非侵入性成像技术优于血清学标志物及标志物诊断模型, 大多数血清标志物诊断模型只在重度纤维化及肝硬化阶段敏感性较高。值得注意的是, 因在肝纤维化分期上现有的各种无创性诊断技术都缺乏精准性, 故仍无法完全替代肝组织活检。国内外大部分研究者提倡将血清生物标志物模型和成像技术联合应用, 以便提高在肝纤维化诊断和分期中的准确性和特异性^[56]。实

际上, 从肝纤维化患者预后的角度来说, 比起晚期阶段的系统化治疗, 早期发现和预防是最有效和最合理的方法。由于肝纤维化是缓慢进展的, 这就要求我们需要更多的临床研究数据来不断完善纤维化诊断及治疗。无创性肝纤维化诊断技术不仅要能确定患者疾病进展风险高低, 也要能很好地评估治疗后效果。相信不久的将来, 运用新的研究方法可探索敏感度及特异性强且更加能反映肝纤维化不同程度的血清学指标, 并能建立简便易行、准确性高的诊断体系, 从而使CHB肝纤维化的防治迈上一个新台阶。

4 参考文献

- 1 WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Guidelines for the Screening, Care and Treatment of Persons with Hepatitis C Infection. Geneva: World Health Organization; 2014 Apr. [PMID: 25535634]
- 2 WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Guidance on Prevention of Viral Hepatitis B and C Among People Who Inject Drugs. Geneva: World Health Organization; 2012 Jul. [PMID: 23805439]
- 3 Maharaj B, Maharaj RJ, Leary WP, Cooppan RM, Naran AD, Pirie D, Pudifin DJ. Sampling variability and its influence on the diagnostic yield of percutaneous needle biopsy of the liver. *Lancet* 1986; 1: 523-525 [PMID: 2869260 DOI: 10.1016/S0140-6736(86)90883-4]
- 4 Ratzin V, Charlotte F, Heurtier A, Gombert S, Giral P, Bruckert E, Grimaldi A, Capron F, Poynard T. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2005; 128: 1898-1906 [PMID: 15940625 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.03.084]
- 5 Scheuer PJ. Liver biopsy size matters in chronic hepatitis: bigger is better. *Hepatology* 2003; 38: 1356-1358 [PMID: 14647044 DOI: 10.1016/j.hep.2003.10.010]
- 6 Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. Liver biopsy. *Hepatology* 2009; 49: 1017-1044 [PMID: 19243014 DOI: 10.1002/hep.22742]
- 7 Gressner OA, Weiskirchen R, Gressner AM. Biomarkers of liver fibrosis: clinical translation of molecular pathogenesis or based on liver-dependent malfunction tests. *Clin Chim Acta* 2007; 381: 107-113 [PMID: 17399697 DOI: 10.1016/j.cca.2007.02.038]
- 8 Guéchet J, Laudat A, Loria A, Serfaty L, Poupon R, Giboudeau J. Diagnostic accuracy of hyaluronan and type III procollagen amino-terminal peptide serum assays as markers of liver fibrosis in chronic viral hepatitis C evaluated by ROC curve analysis. *Clin Chem* 1996; 42: 558-563 [PMID: 8605673]
- 9 McHutchison JG, Blatt LM, de Medina M, Craig JR, Conrad A, Schiff ER, Tong MJ. Measurement of serum hyaluronic acid in patients with chronic

- hepatitis C and its relationship to liver histology. Consensus Interferon Study Group. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 945-951 [PMID: 11022838 DOI: 10.1046/j.1440-1746.2000.02233.x]
- 10 Naveau S, Raynard B, Ratzliff V, Abella A, Imbert-Bismut F, Messous D, Beuzen F, Capron F, Thabut D, Munteanu M, Chaput JC, Poynard T. Biomarkers for the prediction of liver fibrosis in patients with chronic alcoholic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 167-174 [PMID: 15704051 DOI: 10.1016/S1542-3565(04)00625-1]
 - 11 Wai CT, Greenon JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, Lok AS. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 518-526 [PMID: 12883497 DOI: 10.1053/jhep.2003.50346]
 - 12 Chou R, Wasson N. Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Ann Intern Med* 2013; 159: 372 [PMID: 24026329 DOI: 10.7326/0003-4819-159-5-201309030-00021]
 - 13 Usluer G, Erben N, Aykin N, Dagli O, Aydogdu O, Barut S, Cevik F, Ormen B. Comparison of non-invasive fibrosis markers and classical liver biopsy in chronic hepatitis C. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31: 1873-1878 [PMID: 22231498 DOI: 10.1007/s10096-011-1513-6]
 - 14 Martin J, Khatri G, Gopal P, Singal AG. Accuracy of ultrasound and noninvasive markers of fibrosis to identify patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 1841-1847 [PMID: 25586089 DOI: 10.1007/s10620-015-3531-1]
 - 15 Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, Sulkowski M, Torriani FJ, Dieterich DT, Thomas DL, Messinger D, Nelson M. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006; 43: 1317-1325 [PMID: 16729309 DOI: 10.1002/hep.21178]
 - 16 Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, Fontaine H, Pol S. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology* 2007; 46: 32-36 [PMID: 17567829 DOI: 10.1002/hep.21669]
 - 17 McPherson S, Stewart SF, Henderson E, Burt AD, Day CP. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2010; 59: 1265-1269 [PMID: 20801772 DOI: 10.1136/gut.2010.216077]
 - 18 Imbert-Bismut F, Ratzliff V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 2001; 357: 1069-1075 [PMID: 11297957 DOI: 10.1016/S0140-6736(00)04258-6]
 - 19 Rossi E, Adams L, Prins A, Bulsara M, de Boer B, Garas G, MacQuillan G, Speers D, Jeffrey G. Validation of the FibroTest biochemical markers score in assessing liver fibrosis in hepatitis C patients. *Clin Chem* 2003; 49: 450-454 [PMID: 12600957 DOI: 10.1373/49.3.450]
 - 20 Kim BK, Kim SU, Kim HS, Park JY, Ahn SH, Chon CY, Cho IR, Joh DH, Park YN, Han KH, Kim DY. Prospective validation of FibroTest in comparison with liver stiffness for predicting liver fibrosis in Asian subjects with chronic hepatitis B. *PLoS One* 2012; 7: e35825 [PMID: 22536445 DOI: 10.1371/journal.pone.0035825]
 - 21 Poynard T, Morra R, Halfon P, Castera L, Ratzliff V, Imbert-Bismut F, Naveau S, Thabut D, Lebre C, Zoulim F, Bourliere M, Cacoub P, Messous D, Munteanu M, de Ledinghen V. Meta-analyses of FibroTest diagnostic value in chronic liver disease. *BMC Gastroenterol* 2007; 7: 40 [PMID: 17937811 DOI: 10.1186/1471-230X-7-40]
 - 22 Aubé C, Oberti F, Korali N, Namour MA, Loisel D, Tanguy JY, Valsesia E, Pilette C, Rousselet MC, Bedossa P, Rifflet H, Maïga MY, Penneau-Fontbonne D, Caron C, Calès P. Ultrasonographic diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. *J Hepatol* 1999; 30: 472-478 [PMID: 10190731 DOI: 10.1016/S0168-8278(99)80107-X]
 - 23 Gaiani S, Gramantieri L, Venturoli N, Piscaglia F, Siringo S, D'Errico A, Zironi G, Grigioni W, Bolondi L. What is the criterion for differentiating chronic hepatitis from compensated cirrhosis? A prospective study comparing ultrasonography and percutaneous liver biopsy. *J Hepatol* 1997; 27: 979-985 [PMID: 9453422 DOI: 10.1016/S0168-8278(97)80140-7]
 - 24 Liu CH, Hsu SJ, Lin JW, Hwang JJ, Liu CJ, Yang PM, Lai MY, Chen PJ, Chen JH, Kao JH, Chen DS. Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis C by splenic Doppler impedance index. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1199-1206.e1 [PMID: 17916547 DOI: 10.1016/j.cgh.2007.07.017]
 - 25 Bernatik T, Strobel D, Hahn EG, Becker D. Doppler measurements: a surrogate marker of liver fibrosis? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 383-387 [PMID: 11943950 DOI: 10.1097/00042737-200204000-00008]
 - 26 Friedrich-Rust M, Wunder K, Kriener S, Sotoudeh F, Richter S, Bojunga J, Herrmann E, Poynard T, Dietrich CF, Vermehren J, Zeuzem S, Sarrazin C. Liver fibrosis in viral hepatitis: noninvasive assessment with acoustic radiation force impulse imaging versus transient elastography. *Radiology* 2009; 252: 595-604 [PMID: 19703889 DOI: 10.1148/radiol.2523081928]
 - 27 Castera VT, Sanz Valero J, Juan-Quilis V, Wanden-Berghe C, Culebras JM, García de Lorenzo y Mateos A. [Bibliometric study of the journal Nutrición Hospitalaria for the period 2001--2005: Part 2, consumption analysis; the bibliographic references]. *Nutr Hosp* 2008; 23: 541-546 [PMID: 19132261]
 - 28 Marcellin P, Ziol M, Bedossa P, Douvin C, Poupon R, de Ledinghen V, Beaugrand M. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2009; 29: 242-247 [PMID: 18637064 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2008.01802.x]
 - 29 Sporea I, Sirli R, Deleanu A, Tudora A, Curescu M, Cornianu M, Lazar D. Comparison of the liver stiffness measurement by transient elastography with the liver biopsy. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 6513-6517 [PMID: 19030204 DOI: 10.3748/wjg.14.6513]

- 30 Chon YE, Choi EH, Song KJ, Park JY, Kim DY, Han KH, Chon CY, Ahn SH, Kim SU. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B: a meta-analysis. *PLoS One* 2012; 7: e44930 [PMID: 23049764 DOI: 10.1371/journal.pone.0044930]
- 31 WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Guidelines for the Prevention, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection. Geneva: World Health Organization; 2015 Mar. [PMID: 26225396]
- 32 Shi KQ, Fan YC, Pan ZZ, Lin XF, Liu WY, Chen YP, Zheng MH. Transient elastography: a meta-analysis of diagnostic accuracy in evaluation of portal hypertension in chronic liver disease. *Liver Int* 2013; 33: 62-71 [PMID: 22973991 DOI: 10.1111/liv.12003]
- 33 Pang JX, Pradhan F, Zimmer S, Niu S, Crotty P, Tracey J, Schneider C, Heitman SJ, Kaplan GG, Swain MG, Myers RP. The feasibility and reliability of transient elastography using Fibroscan®: a practice audit of 2335 examinations. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2014; 28: 143-149 [PMID: 24619636 DOI: 10.1155/2014/952684]
- 34 Chan HL, Wong GL, Choi PC, Chan AW, Chim AM, Yiu KK, Chan FK, Sung JJ, Wong VW. Alanine aminotransferase-based algorithms of liver stiffness measurement by transient elastography (Fibroscan) for liver fibrosis in chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2009; 16: 36-44 [PMID: 18673426 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2008.01037.x]
- 35 Baekelandt MM, Castiglione M. Endometrial carcinoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008; 19 Suppl 2: ii19-ii20 [PMID: 18456753 DOI: 10.1093/annonc/mdn113]
- 36 Kim KM, Choi WB, Park SH, Yu E, Lee SG, Lim YS, Lee HC, Chung YH, Lee YS, Suh DJ. Diagnosis of hepatic steatosis and fibrosis by transient elastography in asymptomatic healthy individuals: a prospective study of living related potential liver donors. *J Gastroenterol* 2007; 42: 382-388 [PMID: 17530363 DOI: 10.1007/s00535-007-2016-1]
- 37 Fierbinteanu-Braticevici C, Andronescu D, Usvat R, Cretoiu D, Baicus C, Marinoschi G. Acoustic radiation force imaging sonoelastography for noninvasive staging of liver fibrosis. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 5525-5532 [PMID: 19938190 DOI: 10.3748/wjg.15.5525]
- 38 Coco B, Oliveri F, Maina AM, Ciccorossi P, Sacco R, Colombatto P, Bonino F, Brunetto MR. Transient elastography: a new surrogate marker of liver fibrosis influenced by major changes of transaminases. *J Viral Hepat* 2007; 14: 360-369 [PMID: 17439526 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2006.00811.x]
- 39 Millonig G, Reimann FM, Friedrich S, Fonouni H, Mehrabi A, Büchler MW, Seitz HK, Mueller S. Extrahepatic cholestasis increases liver stiffness (FibroScan) irrespective of fibrosis. *Hepatology* 2008; 48: 1718-1723 [PMID: 18836992 DOI: 10.1002/hep.22577]
- 40 Millonig G, Friedrich S, Adolf S, Fonouni H, Golriz M, Mehrabi A, Stiefel P, Pöschl G, Büchler MW, Seitz HK, Mueller S. Liver stiffness is directly influenced by central venous pressure. *J Hepatol* 2010; 52: 206-210 [PMID: 20022130 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.11.018]
- 41 Cassinotto C, Lapuyade B, Aït-Ali A, Vergniol J, Gaye D, Foucher J, Bailacq-Auder C, Chermak F, Le Bail B, de Lédinghen V. Liver fibrosis: noninvasive assessment with acoustic radiation force impulse elastography--comparison with FibroScan M and XL probes and FibroTest in patients with chronic liver disease. *Radiology* 2013; 269: 283-292 [PMID: 23630312 DOI: 10.1148/radiol.13122208]
- 42 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]
- 43 Friedrich-Rust M, Schwarz A, Ong M, Dries V, Schirmacher P, Herrmann E, Samaras P, Bojunga J, Bohle RM, Zeuzem S, Sarrazin C. Real-time tissue elastography versus FibroScan for noninvasive assessment of liver fibrosis in chronic liver disease. *Ultraschall Med* 2009; 30: 478-484 [PMID: 19813157 DOI: 10.1055/s-0028-1109488]
- 44 Săftoiu A, Gheonea DI, Ciurea T. Hue histogram analysis of real-time elastography images for noninvasive assessment of liver fibrosis. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 189: W232-W233 [PMID: 17885039 DOI: 10.2214/AJR.07.2571]
- 45 Xie L, Chen X, Guo Q, Dong Y, Guang Y, Zhang X. Real-time elastography for diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis B. *J Ultrasound Med* 2012; 31: 1053-1060 [PMID: 22733854]
- 46 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]
- 47 Kudo M, Zheng RQ, Kim SR, Okabe Y, Osaki Y, Iijima H, Itani T, Kasugai H, Kanematsu M, Ito K, Usuki N, Shimamatsu K, Kage M, Kojiro M. Diagnostic accuracy of imaging for liver cirrhosis compared to histologically proven liver cirrhosis. A multicenter collaborative study. *Intervirology* 2008; 51 Suppl 1: 17-26 [PMID: 18544944 DOI: 10.1159/000122595]
- 48 Motosugi U, Ichikawa T, Sou H, Morisaka H, Sano K, Araki T. Multi-organ perfusion CT in the abdomen using a 320-detector row CT scanner: preliminary results of perfusion changes in the liver, spleen, and pancreas of cirrhotic patients. *Eur J Radiol* 2012; 81: 2533-2537 [PMID: 22227262 DOI: 10.1016/j.ejrad.2011.11.054]
- 49 Kanda T, Yoshikawa T, Ohno Y, Kanata N, Koyama H, Takenaka D, Sugimura K. CT hepatic perfusion measurement: comparison of three analytic methods. *Eur J Radiol* 2012; 81: 2075-2079 [PMID: 21802233 DOI: 10.1016/j.ejrad.2011.07.003]
- 50 Ronot M, Asselah T, Paradis V, Michoux N, Dorvillius M, Baron G, Marcellin P, Van Beers BE, Vilgrain V. Liver fibrosis in chronic hepatitis C virus infection: differentiating minimal from intermediate fibrosis with perfusion CT. *Radiology* 2010; 256: 135-142 [PMID: 20574090 DOI: 10.1148/radiol.10091295]

- 51 Talwalkar JA, Yin M, Fidler JL, Sanderson SO, Kamath PS, Ehman RL. Magnetic resonance imaging of hepatic fibrosis: emerging clinical applications. *Hepatology* 2008; 47: 332-342 [PMID: 18161879 DOI: 10.1002/hep.21972]
- 52 Guo Y, Parthasarathy S, Goyal P, McCarthy RJ, Larson AC, Miller FH. Magnetic resonance elastography and acoustic radiation force impulse for staging hepatic fibrosis: a meta-analysis. *Abdom Imaging* 2015; 40: 818-834 [PMID: 24711064 DOI: 10.1007/s00261-014-0137-6]
- 53 Lee JE, Lee JM, Lee KB, Yoon JH, Shin CI, Han JK, Choi BI. Noninvasive assessment of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis B viral infection using magnetic resonance elastography. *Korean J Radiol* 2014; 15: 210-217 [PMID: 24643284 DOI: 10.3348/kjr.2014.15.2.210]
- 54 Shi Y, Guo Q, Xia F, Dzyubak B, Glaser KJ, Li Q, Li J, Ehman RL. MR elastography for the assessment of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis B infection: does histologic necroinflammation influence the measurement of hepatic stiffness? *Radiology* 2014; 273: 88-98 [PMID: 24893048 DOI: 10.1148/radiol.14132]
- 55 Venkatesh SK, Yin M, Ehman RL. Magnetic resonance elastography of liver: clinical applications. *J Comput Assist Tomogr* 2013; 37: 887-896 [PMID: 24270110 DOI: 10.1097/RCT.000000000000032]
- 56 Boursier J, Vergniol J, Sawadogo A, Dakka T, Michalak S, Gallois Y, Le Tallec V, Oberti F, Fouchard-Hubert I, Dib N, Rousselet MC, Konaté A, Amrani N, de Ledinghen V, Calès P. The combination of a blood test and Fibroscan improves the non-invasive diagnosis of liver fibrosis. *Liver Int* 2009; 29: 1507-1515 [PMID: 19725892 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2009.02101.x]

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

本刊讯 为了促进消化护理学领域的事业发展,《世界华人消化杂志》已成立消化护理学编辑委员会. 将主要报道消化护理学的基础研究, 临床研究, 临床护理实践和护理管理等原始和综述性文章.

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会, 由周谊霞副教授(http://www.wjgnet.com/1009-3079/edboard_706.htm)等77位专家组成, 分布在24个省市. 其中上海市11位, 陕西省8位, 山东省7位, 黑龙江省7位, 辽宁省6位, 北京市5位, 广东省5位, 河北省3位, 贵州省3位, 湖北省2位, 浙江省2位, 四川省2位, 福建省2位, 江苏省2位, 云南省2位, 新疆维吾尔自治区2位, 甘肃省1位, 海南省1位, 江西省1位, 山西省1位, 天津市1位, 安徽省1位, 河南省1位和吉林省1位. 均来自高等院校和附属医院, 其中主任护师16位, 教授1位, 副主任护师49位, 副教授4位, 主管护师7位.

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的一份学术刊物. 我们真心欢迎消化内科, 消化外科等领域从事护理学工作者积极宣传和踊跃投稿至《世界华人消化杂志》. 请在线投稿, 网址见: <http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>

《世界华人消化杂志》2014年收到自由投稿和约稿2192篇. 出版手稿937篇(42.7%), 退稿1220篇(55.7%). 邀请476位编委参与同行评议.

《世界华人消化杂志》被国际检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘》(EMBASE/Excerpta Medica, EM)和俄罗斯《文摘杂志》(Abstract Journal, AJ)收录.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)编辑和出版. BPG主要从事43种国际性生物医学刊物的编辑和出版工作, 包括旗舰刊物《世界胃肠病学杂志》(*World Journal of Gastroenterology, WJG*) . (郭鹏)



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
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

