

肝脏脂肪分数(UDFF)对多囊卵巢综合征患者肝脏脂肪含量的定量评估

孟伶芝¹, 时宁遥², 杨宗利^{1*}

¹青岛大学附属医院腹部超声科, 山东 青岛

²潍坊医学院医学影像学院, 山东 潍坊

收稿日期: 2024年3月8日; 录用日期: 2024年4月1日; 发布日期: 2024年4月8日

摘要

目的: 探讨肝脏脂肪分数(UDFF)对多囊卵巢综合征(PCOS)患者肝脏脂肪含量定量分析的价值。方法: 选择2022年10月~2023年10月于青岛大学附属医院就诊的61例PCOS患者作为研究组, 选择年龄相匹配的121例健康女性作为对照组, 全部研究对象进行妇科多普勒超声检查及UDFF采集, 测量研究对象的身高、体重、腹围、血压、空腹血糖、空腹胰岛素、胰岛素抵抗(HOMA-IR), 雄激素(T)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL), 比较两组资料, 分析UDFF与各指标的相关性。结果: 两组间BMI、腹围、HOMA-IR、T、TG、HDL比较差异有统计学意义(均 $P < 0.05$), UDFF与体重指数(BMI)、腹围、HOMA-IR、T、TG、HDL均相关(P 均 < 0.01), 多元逐步回归分析显示, HOMA-IR、T、TG是UDFF的影响因素。结论: UDFF技术可以早期发现并定量分析多囊卵巢综合征患者的肝脏脂肪浸润, UDFF是一个新型、无创的定量评估肝脏脂肪含量的影像学技术。

关键词

UDFF, 多囊卵巢综合征, 超声, 代谢相关性脂肪性肝病

Quantitative Evaluation of Ultrasound Derived Fat Fraction (UDFF) on Liver Fat Content in Patients with Polycystic Ovary Syndrome

Lingzhi Meng¹, Ningyao Shi², Zongli Yang^{1*}

¹Abdominal Ultrasound Department, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

²School of Medical Imaging, Weifang Medical College, Weifang Shandong

*通讯作者。

文章引用: 孟伶芝, 时宁遥, 杨宗利. 肝脏脂肪分数(UDFF)对多囊卵巢综合征患者肝脏脂肪含量的定量评估[J]. 临床医学进展, 2024, 14(4): 290-296. DOI: 10.12677/acm.2024.1441020

Abstract

Objective: To explore the value of ultrasound derived fat fraction (UDFF) in quantitative analysis of liver fat content in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). **Method:** 61 PCOS patients who visited the Affiliated Hospital of Qingdao University from October 2022 to October 2023 were selected as the study group, and 121 healthy women who matched their age were selected as the control group. All study subjects underwent gynecological Doppler ultrasound examination and UDFF collection, and their height, weight, abdominal circumference, blood pressure, fasting blood glucose, fasting insulin, insulin resistance (HOMA-IR), androgen (T), and triglycerides (TG) were measured. High density lipoprotein (HDL) and low-density lipoprotein (LDL) were compared to analyze the correlation between UDFF and various indicators. **Results:** The results showed that there was a statistically significant difference in BMI, abdominal circumference, HOMA-IR, T, TG, and HDL between the two groups (all $P < 0.05$). UDFF was correlated with body mass index (BMI), abdominal circumference, HOMA-IR, T, TG, and HDL (all $P < 0.01$). Multiple stepwise regression analysis showed that HOMA-IR, T, and TG were the influencing factors of UDFF. **Conclusion:** UDFF technology can detect and quantitatively analyze liver fat infiltration in patients with polycystic ovary syndrome in the early stage. UDFF is a novel, non-invasive imaging technique for quantitatively assessing liver fat content.

Keywords

UDFF, Polycystic Ovary Syndrome, Ultrasound, Metabolic Related Fatty Liver Diseases

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

多囊卵巢综合征(PCOS)是女性最常见的内分泌疾病, PCOS 影响 4%至 19%的育龄妇女[1], 与高雄激素和代谢变化以及生殖异常有关[2]。PCOS 诊断参考 2003 年鹿特丹诊断标准[3], 包括: 1) 月经稀发/闭经(月经周期 > 35 d, 过去 1 年内月经来潮次数 < 8 次, 两次月经间隔时间 > 90 天); 2) 卵巢多囊肿样改变: 经阴道超声提示直径 ≤ 9 mm 的窦卵泡数目 > 12 个和/或任意一侧卵巢体积 > 10 ml; 3) 临床高雄表现(Ferriman-Gallwey 多毛评分 ≥ 5 分)和/或高雄激素血症, 其中第(1)条必须满足, 其余至少满足 1 条即诊断为 PCOS。

研究表明, PCOS 患者多数并发胰岛素抵抗(IR), 肥胖, 高雄激素血症(HA)和代谢综合征(Mets) [4], 这些并发症也增加了 PCOS 患者发生代谢相关性脂肪性肝病(MAFLD)的风险[5] [6]。其中, 并发胰岛素抵抗的患者患 MAFLD 的风险更大[7]。早期干预和治疗对这些患者的健康管理具有重要价值。研究发现, PCOS 患者中肥胖和 IR 以及雄激素过多症的高患病率是该人群中 MAFLD 风险增加的主要驱动因素[8]。UDFF 是一种新型定量评估肝脏脂肪含量的技术, 通过将衰减系数(attenuation coefficient, AC)和反向散射系数(backscatter coefficient, BSC)的数据集成到超声系统中快速分析, 最终得到以百分数计量的肝脏脂肪含量[9]。已有研究证实 UDFF 对儿童、肥胖等群体肝脏脂肪变性的诊断价值[10], 而对于多囊卵巢综合征患者这一容易合并代谢相关性脂肪性肝病的人群却鲜有研究。本文聚焦于多囊卵巢综合征患者, 旨在

证实 UDFF 对多囊卵巢综合征患者的代谢相关性脂肪性肝病具有早期诊断价值。

2. 资料与方法

2.1. 研究对象

收集 2023 年 1 月至 2023 年 8 月就诊于青岛大学附属医院的 61 例 15~45 岁 PCOS 患者及配对纳入的 121 例 15~45 岁健康体检女性的妇科超声检查图像资料, UDFF 值及其它相关资料。纳入标准: 入组对照组为无 PCOS 的健康年轻女性, 研究组为 PCOS 女性, 对照组为同一区域同一年龄段的无 PCOS 的女性。排除标准: 1) 过量饮酒史者(女性 ≥ 70 g/周); 2) 病毒性肝炎、肝硬化等肝脏疾病者和/或合并肝脏、肾脏、脾脏畸形患者; 3) 已确诊患有其他内分泌障碍性疾病; 4) 患有恶性肿瘤; 5) 近 3 个月内有妊娠史、哺乳史。

2.2. 临床资料及实验室指标

获得患者的身高和体重, 并根据公式计算 BMI (体重(kg)/身高²(m²))。血压是通过坐姿下 2 次压力测量取得结果的平均值, 每次测量间隔至少 10 分钟。胰岛素抵抗稳态模型评估(HOMA-IR)方法用于确定 IR [11], 计算公式为空腹血糖(mg/dL) \times 空腹胰岛素(μ UI/mL)/22.5。生化指标检测: 禁食 12 h, 于次日晨空腹采集外周血化验各项指标。标本置于室温下 30 min, 待血凝固后, 3000 r 离心 10 min, 分离血清, 检测 T、TG、HDL、LDL。

2.3. 影像学检查

UDFF 检查: 所有患者均使用德国 Siemens 公司生产的 Acuson Sequoia 超声诊断仪, DAX 探头频率为 1.0~5.7 MHz, 由两名经验丰富的超声医师进行数据采集。检查方法: 1) 患者准备及体位: 禁食至少 4 小时, 仰卧位, 将右臂放在头部附近; 2) 采样方法: 探头经肋间放置; 启动 UDFF 软件, ROI (感兴趣区域) 的深度标记线放置在肝包膜, 并保持 ROI 的垂直于肝包膜, 选择肝 V 段, 避开大血管、肝胆管、肋骨阴影区。采集过程中患者平静呼吸下暂停呼吸; 同一位置 3 次测量取中位数。腔内探头频率 7.5 MHz, 由 2 位超声医师在非月经期行经阴道超声检查, 未婚者行经腹部妇科超声检查。

2.4. 统计学方法

使用 SPSS26.0 软件, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两两之间比较用独立样本 t 检验。采用 Spearman 相关分析临床各指标与 UDFF 的相关性、采用多元逐步回归分析影响 UDFF 的因素。采用 Kappa 检验分析 2 名医师测得两组平均 UDFF 值及诊断 PCOS 的一致性(图 1、图 2)。

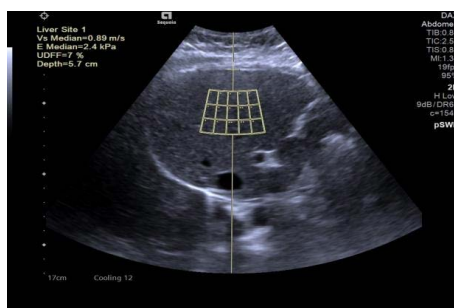


Figure 1. Images captured by UDFF in 20-year-old PCOS patients
图 1. 20 岁 PCOS 患者 UDFF 采集的图像

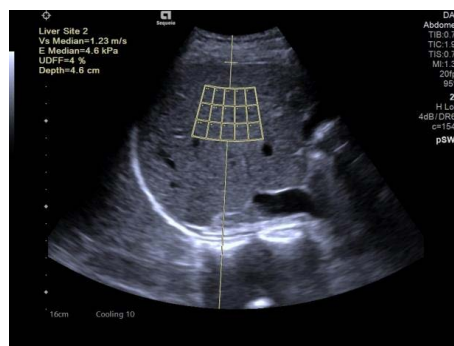


Figure 2. Images collected from UDFE of 22-year-old control group women

图 2. 22 岁对照组女性 UDFE 采集的图像

3. 结果

3.1. 对照组与 PCOS 组一般情况、生化指标及 UDFE 的比较

各组年龄、血压、空腹血糖差异无统计学意义($P > 0.05$), 与 PCOS 组相比, 对照组 BMI、腹围、空腹胰岛素、HOMA-IR、T、TG、LDL、UDFE 水平均降低($P < 0.05$), 对照组 HDL 水平较 PCOS 组高, 差异均有统计学意义。见表 1。

Table 1. Comparison of general clinical data, biochemical indicators, and UDFE among different groups
表 1. 各组一般临床资料、生化指标及 UDFE 比较

	PCOS 组 n = 61	对照组 n = 161	t 值	P 值
年龄	25 ± 5.0	31 ± 7	1.147	>0.05
收缩压(mmHg)	118 ± 7.5	121 ± 8	0.574	>0.05
舒张压(mmHg)	72 ± 5.1	79 ± 6	0.675	>0.05
BMI (kg/m ²)	25.3 ± 5.0	23. ± 3.5	4.491	<0.01
腹围(cm)	73 ± 4.8	79.3 ± 11.9	4.651	<0.01
空腹血糖	5.0 ± 0.7	5.3 ± 0.3	1.031	>0.05
空腹胰岛素	12.7 ± 8.1	10.8 ± 5.8	1.763	<0.01
HOMA-IR	3.1 ± 2.1	2.6 ± 1.5	1.901	<0.01
T (ng/DL)	114.8 ± 40.3	64.4 ± 17.7	11.186	<0.01
TG (mmol/L)	2.8 ± 1.7	1.8 ± 0.9	5.333	<0.01
HDL (mmol/L)	1.2 ± 0.4	1.3 ± 0.3	-1.440	<0.01
LDL (mmol/L)	2.4 ± 0.8	2.1 ± 0.7	2.895	<0.05
UDFE (%)	9.8 ± 6.7	5.5 ± 4.4	4.491	<0.01

3.2. UDFE 与各指标的相关性

相关性分析显示, UDFE 与 BMI、腹围、空腹胰岛素、HOMA-IR、T、TG 呈正相关, 与 HDL 呈负相关, P 均 < 0.01 。UDFE 与 LDL 无显著相关性($P > 0.05$) (表 2)。

Table 2. The correlation between UDFF and various indicators**表 2.** UDFF 与各指标的相关性

项目 UDFF	BMI	腹围	空腹胰岛素	HOMA-IR	T	TG	LDL	HDL
r	0.751	0.737	0.853	0.877	0.899	0.932	0.146	-0.658
P	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	>0.05	<0.01

3.3. 多元逐步回归分析 UDFF 的影响因素

以 UDFF 为因变量, 以 BMI、腹围、空腹胰岛素、HOMA-IR、T、TG、HDL 为自变量, 行多元逐步回归分析, 结果显示, T、HOMA-IR、TG 是 UDFF 的影响因素(表 3)。

Table 3. Multiple stepwise regression analysis of the influencing factors of UDFF**表 3.** 多元逐步回归分析 UDFF 的影响因素

变量	β	标准误差	β'	t	P 值	95% CI
TG	1.094	0.423	0.286	2.589	0.012	0.248~1.941
T	0.113	0.027	0.916	4.202	0.000	0.059~0.167
HOMA-IR	1.358	0.401	0.405	3.391	0.001	0.556~2.161

3.4. 一致性检验

两名医师所测得的 UDFF 值及诊断 PCOS 的一致性均较好(Kappa 均 > 0.8)。

4. 讨论

肥胖和 IR 是代谢相关性脂肪性肝病(MAFLD)和 PCOS 相同的致病原因[12], 同时, 与 PCOS 相关的高雄激素血症会促进全身炎症, 导致胰岛素敏感性降低和肝纤维化[13]。本研究发现, PCOS 组 UDFF 较对照组显著增大, 提示 PCOS 患者更易患代谢相关性脂肪性肝病, UDFF 与 BMI、腹围、HOMA-IR、T、TG、HDL 均相关, 这与 De Robertis R 等人的研究结果一致, Gu J 等人的研究中发现雄激素过多、胰岛素抵抗、肥胖等是多囊患者发生代谢相关性脂肪性肝病的危险因素[14], 这与本文多元回归分析的结果一致: T、HOMA-IR、TG 是 UDFF 的影响因素。既往研究表明患有 PCOS 的女性患 MAFLD 的风险高出 2.5 倍[15]。Keziban Dogan 等人研究得出在一定人群中 PCOS 与 MAFLD 之间存在着互为因果、互相促进的关系[16], PCOS 组女性相较于对照组女性的 HOMA-IR、BMI 和腹围更高, HDL 水平更低, 而两组之间 LDL 和空腹血糖水平没有差异[17]。BMI、HOMA-IR 值和高雄激素血症在 PCOS 与 MAFLD 相关性的研究中最有意义, 它们已被证明在复杂的病理生理学途径中相互作用, 导致代谢状态缺陷, 本文也得出了相似的研究结论。

代谢相关性脂肪性肝病的评价有很多种方法, 其中常规超声(CUS)因其经济、无创是最常用的成像方法。CUS 是诊断代谢相关性脂肪性肝病应用最广泛的检查手段, CUS 检测中度至重度脂肪肝的敏感性和特异性很高。然而, 在轻度脂肪变性中, CUS 的敏感性显著降低, 且 CUS 只能定性检查脂肪肝, 不能进行定量评估[18]。CUS 需要患者配合, 且对轻度脂肪肝的诊断敏感性较低, 并且缺乏客观性。使用磁共振成像(MRI)测量肝脏脂肪含量克服了这些局限性, MRI 被认为是肝脏脂肪无创定量的金标准[19], MRI 质子密度脂肪分数(MRI-PDFF)与 MRI 在评估肝脏脂肪含量方面具有较好的一致性及可重复性[11] [14] [19]。尽管如此, 由于 PDFF 检查价格较高昂, MRI-PDFF 的临床应用有限, 不能常规用于筛查和监测。

鉴于 PDFF 无法推广, 现已开发了定量超声技术来克服其他影像学检查的局限性, 提高其诊断能力, 快速检测和量化脂肪肝, 并具有高可靠性和可重复性。UDFF 是一项新兴的无创定量评估代谢相关性脂肪性肝病的检查手段, 通过后向散射系数(BSC)和衰减系数(AC)来测定肝脏的脂肪含量[20] [21], 有学者研究表明, UDFF 与 PDFF 的测量结果十分吻合, 鉴于 UDFF 的可重复性及经济性, UDFF 非常适合作为代谢相关性脂肪性肝病的筛查工具[22]。D Franz 等人的研究表明[23], PDFF 与 BMI、腰围等相关, 目前还没有针对 PCOS 患者的 UDFF 的相关研究, 本研究通过测量 PCOS 患者的 UDFF, 对 PCOS 患者并发 MAFLD 的患病情况进行研究, 分析 PCOS 患者易患 MAFLD 的危险因素, 对 PCOS 患者进行更有价值的随访及管理。鉴于 PCOS 患者肝脏健康管理的必要性, 可以使用 UDFF 评估 PCOS 患者的肝脏脂肪含量, 针对 PCOS 女性进行肝脏脂肪分数(UDFF)的定期随访。

然而, 需要注意的是, 本研究还是需要更大样本和更多长期随访的数据来验证 UDFF 在 PCOS 患者中的应用价值。此外, 对 UDFF 技术的标准化和进一步的临床验证也是未来研究的方向。

综上所述, 肝脏脂肪分数(UDFF)技术在多囊卵巢综合征(PCOS)患者肝脏脂肪含量的定量评估中显示出良好的应用前景。通过对 UDFF 与各种代谢指标的相关性和影响因素的深入分析, 我们为 UDFF 作为 PCOS 患者肝脏健康管理的常规检查提供了可靠的科学依据。这项研究的结果不仅有助于加深对 PCOS 患者代谢健康的理解, 也为早期干预和治疗提供了新的方向。

参考文献

- [1] Dapas, M. and Dunaif, A. (2022) Deconstructing a Syndrome: Genomic Insights into PCOS Causal Mechanisms and Classification. *Endocrine Reviews*, **43**, 927-965. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnac001>
- [2] Manzano-Nunez, R., Santana-Dominguez, M., Rivera-Esteban, J., et al. (2023) Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Poly Cystic Ovary Syndrome: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Journal of Clinical Medicine*, **12**, Article No. 856. <https://doi.org/10.3390/jcm12030856>
- [3] Palomba, S., Piltonen, T.T. and Giudice, L.C. (2021) Endometrial Function in Women with Poly Cystic Ovary Syndrome: A Comprehensive Review. *Human Reproduction Update*, **27**, 584-618. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa051>
- [4] Wu, J., Yao, X.-Y., Shi, R.-X., et al. (2018) A Potential Link between Poly Cystic Ovary Syndrome and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: An Update Meta-Analysis. *Reproductive Health*, **15**, Article No. 77. <https://doi.org/10.1186/s12978-018-0519-2>
- [5] Liu, D., Gao, X., Pan, X.F., et al. (2023) The Hepato-Ovarian Axis: Genetic Evidence for a Causal Association between Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Poly Cystic Ovary Syndrome. *BMC Medicine*, **21**, Article No. 62. <https://doi.org/10.1186/s12916-023-02775-0>
- [6] Arefhosseini, S., Ebrahimi-Mameghani, M., Najafipour, F., et al. (2022) Non-Alcoholic Fatty Liver Disease across Endocrinopathies: Interaction with Sex Hormones. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, **13**, Article ID: 1032361. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1032361>
- [7] Shahbaz, M., Almatooq, H., Foucambert, P., et al. (2022) A Systematic Review of the Risk of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Women with Poly Cystic Ovary Syndrome. *Cureus*, **14**, E29928. <https://doi.org/10.7759/cureus.29928>
- [8] Eslami, B., Aletaha, N., Maleki-Hajiagha, A., et al. (2022) Evaluation of the Predictive Value of Body Mass Index (BMI), Waist Circumference, and Visceral Fat to Differentiate Non-Alcoholic Fatty Liver (MAFLD) in Women with Poly Cystic Ovary Syndrome. *Journal of Research in Medical Sciences*, **27**, 37. https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS_292_20
- [9] De Robertis, R., Spoto, F., Autelitano, D., et al. (2023) Ultrasound-Derived Fat Fraction for Detection of Hepatic Steatosis and Quantification of Liver Fat Content. *Radiologia Medica*, **128**, 1174-1180. <https://doi.org/10.1007/s11547-023-01693-8>
- [10] Zalcman, M., Barth, R.A. and Rubesova, E. (2023) Real-Time Ultrasound-Derived Fat Fraction in Pediatric Population: Feasibility Validation with MR-PDF. *Pediatric Radiology*, **53**, 2466-2475. <https://doi.org/10.1007/s00247-023-05752-0>
- [11] Xia, T., Du, M., Li, H., et al. (2023) Association between Liver MRI Proton Density Fat Fraction and Liver Disease

- Risk. *Radiology*, **309**, E231007. <https://doi.org/10.1148/radiol.231007>
- [12] Otaghi, M., Azami, M., Khorshidi, A., *et al.* (2019) The Association between Metabolic Syndrome and Poly Cystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, **2019**, 1481-1489. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.01.002>
- [13] Varma, S.H., Tirupati, S., Pradeep, T., *et al.* (2019) Insulin Resistance and Hyperandrogenemia Independently Predict Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, **2019**, 1065-1069. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.12.020>
- [14] Gu, J., Liu, S., Du, S., *et al.* (2019) Diagnostic Value of MRI-PDFF for Hepatic Steatosis in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis. *European Radiology*, **29**, 3564-3573. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06072-4>
- [15] Huffman, A.M. and Romero, D.G. (2022) Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Polycystic Ovary Syndrome: A Race against the Clock. *Endocrinology*, **163**, bqac167. <https://doi.org/10.1210/endo/bqac167>
- [16] Dogan, K., Helvacioğlu, C., Baghaki, S., *et al.* (2020) Comparison of Body Mass Index and Metabolic Parameters with Serum Vaspin Levels in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, **14**, 137-139. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.01.008>
- [17] Castera, L., Friedrich-Rust, M. and Loomba, R. (2019) Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*, **156**, 1264-1281.E4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.036>
- [18] Reeder, S.B., Cruite, I., Hamilton, G., *et al.* (2011) Quantitative Assessment of Liver Fat with Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopy. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, **34**, 729-749. <https://doi.org/10.1002/jmri.22580>
- [19] Blukacz, L., Nowak, A., Wójtowicz, M., *et al.* (2022) Clinical Usefulness of Non-Invasive Metabolic-Associated Fatty Liver Disease Risk Assessment Methods in Patients with Full-Blown Poly Cystic Ovary Syndrome in Relation to the MRI Examination with the Ideal IQ Sequence. *Biomedicines*, **10**, Article No. 2193. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10092193>
- [20] Ferraioli, G., Raimondi, A., Maiocchi, L., *et al.* (2023) Liver Fat Quantification with Ultrasound: Depth Dependence of Attenuation Coefficient. *Journal of Ultrasound in Medicine*, **42**, 2247-2255. <https://doi.org/10.1002/jum.16242>
- [21] Labyed, Y. and Milkowski, A. (2020) Novel Method for Ultrasound-Derived Fat Fraction Using an Integrated Phantom. *Journal of Ultrasound in Medicine*, **39**, 2427-2438. <https://doi.org/10.1002/jum.15364>
- [22] Gao, J., Wong, C., Maar, M., *et al.* (2021) Reliability of Performing Ultrasound Derived SWE and Fat Fraction in Adult Livers. *Clinical Imaging*, **80**, 424-429. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2021.08.025>
- [23] Franz, D., Weidlich, D., Freitag, F., *et al.* (2018) Association of Proton Density Fat Fraction in Adipose Tissue with Imaging-Based and Anthropometric Obesity Markers in Adults. *International Journal of Obesity (London)*, **42**, 175-182. <https://doi.org/10.1038/ijo.2017.194>