

# 慢性乙型肝炎患者肝脏脂肪变性无创诊断方法的研究进展

鲁景楠, 李建龙\*

延安大学附属医院, 陕西 延安

收稿日期: 2022年7月8日; 录用日期: 2022年8月4日; 发布日期: 2022年8月11日

## 摘要

乙型肝炎病毒(HBV)感染是一个严重的全球性公共卫生问题,是导致全球肝硬化和肝细胞癌的主要病因。随着肥胖和代谢综合征的全球流行,非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)成为西方和东方人群中慢性肝病的主要原因。HBV感染与NAFLD并存已成为肝病的普遍现象。肝脏脂肪变性的存在会影响慢性乙肝患者抗病毒治疗的效果,并增加发展为肝硬化和肝细胞癌的风险。因此,检测和量化肝脏脂肪变性对慢性乙肝的诊疗具有重要的意义。肝活检是评估肝脂肪变性的金标准,但由于其侵袭性和并发症的限制,并未在临床得到广泛应用。所以,慢性乙型肝炎患者肝脏脂肪变性的无创诊断就显得尤为重要,该文总结了慢性乙型肝炎患者合并肝脏脂肪变性无创诊断方法的研究进展。

## 关键词

乙型肝炎病毒, 脂肪变性, 无创诊断

# Research Progress of Non-Invasive Diagnostic Methods for Hepatic Steatosis in Patients with Chronic Hepatitis B

Jingnan Lu, Jianlong Li\*

Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Jul. 8<sup>th</sup>, 2022; accepted: Aug. 4<sup>th</sup>, 2022; published: Aug. 11<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

**Hepatitis B virus (HBV) infection is a serious global public health problem and the main cause of**  
\*通讯作者。

liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma in the world. With the global prevalence of obesity and metabolic syndrome, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has become the main cause of chronic liver disease in western and eastern populations. The coexistence of HBV infection and NAFLD has become a common phenomenon of liver disease. The presence of hepatic steatosis affects the efficacy of antiviral therapy in patients with chronic hepatitis B and increases the risk of developing cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Therefore, the detection and quantification of hepatic steatosis is of great significance for the diagnosis and treatment of chronic hepatitis B. Liver biopsy is the gold standard for the evaluation of hepatic steatosis, but it has not been widely used in clinic because of its invasiveness and complications. Therefore, the non-invasive diagnosis of hepatic steatosis in patients with chronic hepatitis B is particularly important. This paper summarizes the research progress of non-invasive diagnosis of hepatic steatosis in patients with chronic hepatitis B.

## Keywords

Hepatitis B Virus, Steatosis, Non-Invasive Diagnosis

Copyright © 2022 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

全球大约有 2.4 亿至 3.5 亿人患有乙型肝炎, 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是导致肝硬化、肝细胞癌的重要原因[1]。非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是世界范围内另一种最常见的慢性肝病, 在普通人群中的发生率为 20%至 30% [2] [3], 肝脂肪变性是 NAFLD 的主要特征之一。慢性乙型肝炎患者并发 NAFLD 的人数在逐渐增加, 不同研究的结果显示的患病率不同, 据估计约 25%~30%的慢性乙型肝炎患者伴有肝脏脂肪变性[4] [5]。肝脏脂肪变性和慢性乙型肝炎的共存可能会加速疾病进展, 影响抗病毒治疗的疗效, 并增加发展为肝硬化和肝细胞癌的风险。在一项纳入了 267 名中国慢性乙肝患者的前瞻性病例对照研究中, 结果显示, 在 24 周、48 周和 96 周时对恩替卡韦的反应率为 54.9%、63.8%、74.2%, 多变量逻辑回归显示肝脂肪变性是恩替卡韦治疗失败的独立因素[6] [7]。因此, 准确评估慢性乙肝患者肝脏脂肪变性是非常重要的。肝活检是评价慢性肝病组织学特征的参考标准, 但肝活检存在着侵入性、取样误差、并发症等局限性, 这些局限性限制了肝活检在临床的使用[8] [9]。因此, 对于慢性乙肝患者的肝脂肪变性进行无创诊断具有重要的意义。目前, 对于单纯非酒精性脂肪肝的无创诊断研究较多, 但对于慢性乙型肝炎合并肝脏脂肪变性的无创诊断研究较少。本文将对慢性乙型肝炎合并肝脏脂肪变性无创诊断方法的研究进展作一综述。

## 2. 血清生物学评分

肝脏脂肪变性指数(hepatic steatosis index, HSI)是一种经济并且非侵入性的评估肝脂肪变性严重程度的方法。HSI 由性别、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、体重指数(body mass index, BMI)和糖尿病状态组成。HSI 的计算公式 =  $8 \times (\text{ALT}/\text{AST}) + \text{BMI}$  (女性 + 2, 糖尿病 + 2) [10]。最近的一项研究显示, 与超声相比, HSI 在检测经活检证实的肝脂肪变性方面具有更高的准确性, 对于中度至重度肝脂肪变性患者, 受试者工作特征曲线下面积 = 0.755, 对于重度肝脂肪变性患者, 受试者工作特征曲线下面积 = 0.786 [11]。HSI 依赖于生化实验

室结果, 如 AST 或 ALT, 这些结果在慢性乙肝患者中会受到抗病毒治疗的影响。Chang JW 等人研究发现, 将慢性乙肝患者细分为抗病毒治疗组和未接受抗病毒治疗组时, 未接受抗病毒治疗组 HSI 诊断脂肪肝的 AUC 高于接受抗病毒治疗组(0.779 vs 0.707) [12]。尽管 HSI 诊断接受抗病毒治疗的脂肪变性能有轻微降低, 但其诊断肝脂肪变性的准确性还可以接受, 以后还需要进一步的大规模研究来验证。

### 3. 无创诊断模型

在 2017 年的一项研究中, Ou H 等人回顾性分析了 1312 名乙肝病毒感染患者, 其中 618 名患者确诊为肝脏脂肪变性, 将患者按照时间顺序分为了训练组和验证组, 通过多变量逻辑回归分析, 找到肝脂肪变性的影响因素, 进而建立了一个诊断脂肪变性的公式: FL (脂肪肝)测试 =  $-12.367 + 0.023 \times \text{舒张压} + 0.792 \times (\text{女性}) + 0.055 \times \text{体重} + 0.069 \times \text{腰围}$ 。此公式在训练组和验证组的受试者工作特征曲线下面积分别为 0.79 和 0.82, 高于其他预测因子。FL 测试可以为对拒绝肝活检或肝活检禁忌的慢性乙肝患者提供简单的脂肪变性诊断测试[13]。越来越多的无创诊断模型将会被开发出来, 无创诊断模型对于医疗资源有限的国家的临床从业人员可能会比较重要。

### 4. 影像学检查

1) 常规 B 超检查 传统的 B 超因其使用方便、成本低廉而被广泛应用于筛查和健康体检。然而, 传统的 B 超诊断肝脂肪变性存在一定的局限性。尽管传统的 B 超检查对中度至重度肝脂肪变性的诊断准确性很高, 但对轻度脂肪变性的敏感性较低[14] [15]。此外, 传统的 B 超对肥胖患者的诊断准确率低于非肥胖患者[16]。B 超检查不能定量, 它依赖于检查者, 缺乏敏感性和主观性, 因此, 观察者间和观察者内的可重复性不高[17]。Xu L 等人的研究结果显示, 传统的 B 超在检测慢性乙肝患者肝脏脂肪变性方面的准确性低于 HSI [11]。但是目前来说, 超声对脂肪肝的初步筛查依然有重要应用价值。

2) 受控衰减参数(controlled attenuation parameter, CAP) CAP 是一项基于超声瞬时弹性成像平台定量诊断人体内肝脂肪变性程度的新参数, 可以区分不同程度的肝脂肪变性。2021 年发表的一项 meta 分析调查了 2346 名慢性肝病患者的研究, 研究表明 CAP 在非酒精性脂肪肝患者中检测出脂肪变性的准确性良好(受试者工作特征曲线下面积为 0.819) [18]。在 Xu L 等人的研究中, 将传统超声、HSI 和 CAP 在慢性乙肝人群中诊断脂肪变性的效能做了比较, 结果显示, CAP 在检测慢性乙肝患者肝脏脂肪变性方面可能比 HSI 和传统 B 超更准确。CAP 和 HSI 对诊断肝脂肪变性均表现出一定的准确性(CAP 和 HSI 的敏感性分别为 68.6% 和 61.0%, 特异性分别为 75.6% 和 63%), 诊断中度至重度脂肪变性的准确性得到了一定提高(CAP 和 HSI 的敏感性均为 100%, CAP 和 HSI 的特异性分别为 78.2% 和 58.5%)。传统超声诊断中度至重度脂肪变性的敏感性为 86.1%, 特异性为 98.8%, 但脂肪变性的检出率很低, 在所有患者中为 22.6%, 在轻度脂肪变性患者中为 17.7% [11]。CAP 特别适合于轻度脂肪变性的诊断。此外, CAP 的观察者间重复性高达 0.82, 这一特点是 CAP 与传统 B 超相比的优势[19]。CAP 的一个限制是它有很高的测量失败率(0%~24%) [20]。在一项调查了 5323 名慢性肝病患者的研究中, 测量失败率为 7.7%。女性、BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  和存在代谢综合征是测量失败的相关因素[21]。随着受控衰减参数技术和相关设备的普及, CAP 在诊断脂肪变性方面将得到进一步的广泛应用。

3) 磁共振质子密度脂肪分数(magnetic resonance proton density fat fraction, MRI-PDFF) MRI-PDFF 是一种利用磁共振技术测量脂肪的成像方法, 可对整个肝脏中的脂肪进行定量评估。PDFF 是组织中游离的甘油三酯中的质子密度与游离的甘油三酯和水中的质子总密度之比, 范围为 0%~100%。许多研究表明, 通过 MRI-PDFF 量化的肝脏脂肪与肝脏组织学评估的脂肪变性分级之间存在统计学显著相关性[22] [23]。在一项比较 MRI-PDFF 和 CAP 对 NAFLD 患者肝脂肪诊断准确性的研究中, 当以肝活检为参考标准时,

MRI-PDFF 的诊断准确率高于 CAP [24]。在最近的一些研究中, MRI-PDFF 已成为各种慢性肝病脂肪变性严重程度分级的参考标准, 用 MRI-PDFF 的 >5%、>10% 和 >16.37%~23.3% 的临界值来区分轻、中、重度脂肪变性。在慢性乙肝合并脂肪变性的患者当中, 杨逸铭等人的研究证实: 在诊断脂肪变性方面, MRI-PDFF 相对于 CAP 具有更高的诊断效能[25]。MRI-PDFF 被认为是目前最准确的肝脏脂肪定量测量方法, 但是因为其依赖于磁共振等设备, 其实际应用受到一定的限制。

## 5. 结语

综上所述, 肝脂肪变性在慢性乙型肝炎患者中是常见的, 并且随着肥胖症和 2 型糖尿病在世界范围内的流行, 其患病率正在增加。脂肪变性的存在会影响慢性乙肝患者抗病毒治疗的效果, 并且还增加了发展为肝硬化和肝细胞癌的风险。肝活检虽然是评价慢性肝病组织学特征的参考标准, 但是由于侵入性和并发症等局限性, 在临床当中并未得到广泛应用。所以, 寻找准确和灵敏的方法来检测慢性乙型肝炎患者肝脂肪变性是必要的。目前血清学、影像学等无创检查方法已取得一定进展, 并在临床当中得到了一定的应用。对肝脏脂肪变性无创诊断的研究依然在不断探索当中, 随着慢性乙型肝炎和肝脏脂肪变性相关机制的深入研究和医疗设备的更新迭代, 不久的将来一定会获得一种简捷、经济、实用的无创诊断方法。

## 参考文献

- [1] MacLachlan, J.H. and Cowie, B.C. (2015) Hepatitis B Virus Epidemiology. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **5**, Article ID: a021410. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021410>
- [2] Younossi, Z.M., Koenig, A.B., Abdelatif, D., Fazel, Y., Henry, L. and Wymer, M. (2016) Global Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease-Meta-Analytic Assessment of Prevalence, Incidence, and Outcomes. *Hepatology*, **64**, 73-84. <https://doi.org/10.1002/hep.28431>
- [3] Petta, S., Muratore, C. and Craxi, A. (2009) Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Pathogenesis: The Present and the Future. *Digestive and Liver Disease*, **41**, 615-625. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2009.01.004>
- [4] Machado, M.V., Oliveira, A.G. and Cortez-Pinto, H. (2011) Hepatic steatosis in Hepatitis B Virus Infected Patients: Meta-Analysis of Risk Factors and Comparison with Hepatitis C Infected Patients. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **26**, 1361-1367. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2011.06801.x>
- [5] Spradling, P.R., Bulkow, L., Teshale, E.H., Negus, S., Homan, C., Simons, B., et al. (2014) Prevalence and Causes of Elevated Serum Aminotransferase Levels in a Population-Based Cohort of Persons with Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Journal of Hepatology*, **61**, 785-791. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.045>
- [6] Jin, X., Chen, Y.P., Yang, Y.D., Li, Y.M., Zheng, L. and Xu, C.Q. (2012) Association between Hepatic Steatosis and Entecavir Treatment Failure in Chinese Patients with Chronic Hepatitis B. *PLOS ONE*, **7**, Article ID: e34198. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034198>
- [7] Chen, Y., Fan, C., Chen, Y., Liu, H., Wang, S., Dong, P., Li, L. and Ding, H. (2017) Effect of Hepatic Steatosis on the Progression of Chronic Hepatitis B: A Prospective Cohort and *in Vitro* Study. *Oncotarget*, **8**, 58601-58610. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17380>
- [8] Bravo, A. A., Sheth, S. G. and Chopra, S. (2001) Liver Biopsy. *The New England Journal of Medicine*, **344**, 495-500. <https://doi.org/10.1056/NEJM200102153440706>
- [9] Davison, B.A., Harrison, S.A., Cotter, G., Alkhoury, N., Sanyal, A., Edwards, C., et al. (2020) Suboptimal Reliability of Liver Biopsy Evaluation Has Implications for Randomized Clinical Trials. *Journal of Hepatology*, **73**, 1322-1332. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.06.025>
- [10] Lee, J.H., Kim, D., Kim, H.J., Lee, C.H., Yang, J.I., Kim, W., et al. (2010) Hepatic Steatosis Index: A Simple Screening Tool Reflecting Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Digestive and Liver Disease*, **42**, 503-508. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2009.08.002>
- [11] Xu, L., Lu, W., Li, P., Shen, F., Mi, Y.Q. and Fan, J.G. (2017) A Comparison of Hepatic Steatosis Index, Controlled Attenuation Parameter and Ultrasound as Noninvasive Diagnostic Tools for Steatosis in Chronic Hepatitis B. *Digestive and Liver Disease*, **49**, 910-917. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2017.03.013>
- [12] Chang, J.W., Lee, H.W., Kim, B.K., Park, J.Y., Kim, D.Y., Ahn, S.H., Han, K.H. and Kim, S.U. (2021) Hepatic Stea-

- stosis Index in the Detection of Fatty Liver in Patients with Chronic Hepatitis B Receiving Antiviral Therapy. *Gut and Liver*, **15**, 117-127. <https://doi.org/10.5009/gnl19301>
- [13] Ou, H., Cai, S., Liu, Y., Xia, M. and Peng, J. (2017) A Noninvasive Diagnostic Model to Assess Nonalcoholic Hepatic Steatosis in Patients with Chronic Hepatitis B. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, **10**, 207-217. <https://doi.org/10.1177/1756283X16681707>
- [14] Hernaez, R. Lazo, M., Bonekamp, S., Kamel, I., Brancati, F.L., Guallar, E. and Clark, J.M. (2011) Diagnostic Accuracy and Reliability of Ultrasonography for the Detection of Fatty Liver: A Meta-Analysis. *Hepatology*, **54**, 1082-1090. <https://doi.org/10.1002/hep.24452>
- [15] Bohte, A.E., van Werven, J.R., Bipat, S. and Stoker, J. (2011) The Diagnostic Accuracy of US CT, MRI and 1H-MRS for the Evaluation of Hepatic Steatosis Compared with Liver Biopsy: A Meta-Analysis. *European Radiology*, **21**, 87-97. <https://doi.org/10.1007/s00330-010-1905-5>
- [16] Bril, F., Ortiz-Lopez, C., Lomonaco, R., Orsak, B., Freckleton, M., Chintapalli, K., et al. (2015) Clinical Value of Liver Ultrasound for the Diagnosis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Overweight and Obese Patients. *Liver International*, **35**, 2139-2146. <https://doi.org/10.1111/liv.12840>
- [17] Strauss, S., Gavish, E., Gottlieb, P. and Katsnelson, L. (2007) Interobserver and Intraobserver Variability in the Sonographic Assessment of Fatty Liver. *American Journal of Roentgenology*, **189**, W320-W323. <https://doi.org/10.2214/AJR.07.2123>
- [18] Karlas, T., Petroff, D., Sasso, M., Fan, J.G., Mi, Y.Q., de Lédinghen, V., Kumar, M., Lupsor-Platon, M., Han, K.H., Cardoso, A.C., Ferraioli, G., Chan, W.K., Wong, V.W., Myers, R.P., Chayama, K., Friedrich-Rust, M., Beaugrand, M., Shen, F., Hiriart, J.B., Sarin, S.K., Badea, R., Jung, K.S., Marcellin, P., Filice, C., Mahadeva, S., Wong, G.L., Crotty, P., Masaki, K., Bojunga, J., Bedossa, P., Keim, V. and Wiegand, J. (2017) Individual Patient Data Meta-Analysis of Controlled Attenuation Parameter (CAP) Technology for Assessing Steatosis. *Journal of Hepatology*, **66**, 1022-1030. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.12.022>
- [19] Ferraioli, G., Tinelli, C., Lissandrin, R., Zicchetti, M., Rondanelli, M., Perani, G., Bernuzzi, S., Salvaneschi, L. and Filice, C. (2014) Interobserver Reproducibility of the Controlled Attenuation Parameter (CAP) for Quantifying Liver Steatosis. *Hepatology International*, **8**, 576-581. <https://doi.org/10.1007/s12072-014-9573-1>
- [20] 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>
- [21] de Lédinghen, V., Vergniol, J., Capdepon, M., Chermak, F., Hiriart, J.B., Cassinotto, C., Merrouche, W., Foucher, J. and Brigitte le, B. (2014) Controlled attenuation parameter (CAP) for the Diagnosis of Steatosis: A Prospective Study of 5323 Examinations. *Journal of Hepatology*, **60**, 1026-1031. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.12.018>
- [22] Permutt, Z., Le, T.A., Peterson, M.R., Seki, E., Brenner, D.A., Sirlin, C. and Loomba, R. (2012) Correlation between Liver Histology and Novel Magnetic Resonance Imaging in Adult Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease-MRI Accurately Quantifies Hepatic Steatosis in NAFLD. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **36**, 22-29. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2012.05121.x>
- [23] Tang, A., Desai, A., Hamilton, G., Wolfson, T., Gamst, A., Lam, J., Clark, L., Hooker, J., Chavez, T., Ang, B.D., Middleton, M.S., Peterson, M., Loomba, R. and Sirlin, C.B. (2015) Accuracy of MR Imaging-Estimated Proton Density Fat Fraction for Classification of Dichotomized Histologic Steatosis Grades in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Radiology*, **274**, 416-425. <https://doi.org/10.1148/radiol.14140754>
- [24] Imajo, K., Kessoku, T., Honda, Y., Tomeno, W., Ogawa, Y., Mawatari, H., Fujita, K., Yoneda, M., Taguri, M., Hyogo, H., Sumida, Y., Ono, M., Eguchi, Y., Inoue, T., Yamanaka, T., Wada, K., Saito, S. and Nakajima, A. (2016) Magnetic Resonance Imaging More Accurately Classifies Steatosis and Fibrosis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease than Transient Elastography. *Gastroenterology*, **150**, 626-637.e7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.11.048>
- [25] 杨逸铭, 刘玉晶, 黄丽霞, 陈志远, 欧阳舒曼, 彭静. 磁共振质子密度脂肪分数和瞬时弹性成像对慢性乙型肝炎患者肝脂肪含量的定量评估价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(12): 2793-2797.