

肝脏瞬时弹性成像评价糖尿病肾病患者肝脏脂肪变性和纤维化程度及其相关性分析

刘璐 苏本利 张宇虹

摘要 目的 探讨肝脏瞬时弹性成像技术 FibroTouch 评价 2 型糖尿病肾病(DN)患者肝脏脂肪变性和肝脏纤维化程度的临床价值,分析二者的相关性。**方法** 选取 DN 患者 90 例,根据肾小球滤过率(eGFR)将其分为 3 组:eGFR \geq 90 ml \cdot min $^{-1}\cdot$ 1.73 m $^{-2}$ 者为 A 组(30 例),60 ml \cdot min $^{-1}\cdot$ 1.73 m $^{-2}$ \leq eGFR $<$ 90 ml \cdot min $^{-1}\cdot$ 1.73 m $^{-2}$ 者为 B 组(30 例),eGFR $<$ 60 ml \cdot min $^{-1}\cdot$ 1.73 m $^{-2}$ 者为 C 组(30 例),同时选取 30 名健康志愿者为对照组。应用 FibroTouch 技术获得并比较各组肝脏脂肪衰减值和肝脏硬度值,分析两者相关性。**结果** 各组肝脏脂肪衰减值和肝脏硬度值比较,A、B、C 组均明显高于对照组,B、C 组均高于 A 组,C 组高于 B 组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。相关性分析显示,肝脏脂肪衰减值与肝脏硬度值呈正相关($r=0.733, P<0.01$)。**结论** 应用 FibroTouch 技术可以准确、无创地评价 DN 患者的肝脏脂肪变性和纤维化程度,具有重要的临床意义。

关键词 超声检查;瞬时弹性成像;脂肪肝;肝纤维化;糖尿病肾病
[中图法分类号]R445.1;R587.1 [文献标识码]A

Evaluation of liver steatosis and fibrosis in patients with type 2 diabetic nephropathy and their correlation by FibroTouch technique

LIU Lu, SU Benli, ZHANG Yuhong

Department of Ultrasound, the Second Hospital of Dalian Medical University, Liaoning 116021, China

ABSTRACT Objective To evaluate the degree of liver fibrosis and steatosis, and their correlation in patients with type 2 diabetic nephropathy (DN) by FibroTouch technique. **Methods** Ninety patients with type 2 diabetic nephropathy were enrolled and divided into three groups according to the level of estimate glomerular filtration rate (eGFR): eGFR \geq 90 ml \cdot min $^{-1}\cdot$ 1.73 m $^{-2}$ as group A ($n=30$), 60 ml \cdot min $^{-1}\cdot$ 1.73 m $^{-2}$ \leq eGFR $<$ 90 ml \cdot min $^{-1}\cdot$ 1.73 m $^{-2}$ as group B ($n=30$) and eGFR $<$ 60 ml \cdot min $^{-1}\cdot$ 1.73 m $^{-2}$ as group C ($n=30$). Meanwhile, 30 healthy volunteers were enrolled as control group. The fat attenuation value and the liver stiffness value of above groups were obtained by FibroTouch technique, and the correlation was analyzed. **Results** The fat attenuation values and the liver stiffness values of group A, B and C were significantly higher than that of control group(all $P<0.05$). The fat attenuation values and the liver stiffness values of group B and C were higher than those of group A ($P<0.05$), and group C were higher than those of group B (all $P<0.05$). The fat attenuation value was positively correlated with the liver stiffness value ($r=0.733, P<0.01$). **Conclusion** The degree of liver steatosis and fibrosis of DN patients can be evaluated accurately and non-invasively by FibroTouch technique with an important clinical value.

KEY WORDS Ultrasonography; FibroTouch; Fatty liver; Hepatic fibrosis; Diabetic nephropathy

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是 2 型糖尿病最严重的微血管并发症。研究^[1-2]表明 2 型糖尿病患者的肾功能损害与非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)和肝纤维化存在联系。本研究应用新一代肝脏瞬时弹性成像技术 FibroTouch 对 DN 患者肝脏脂肪变性及肝脏纤维化程度进行量

化分析,旨在探讨其临床意义。

资料与方法

一、临床资料

选取 2018 年 10 月至 2019 年 5 月我院内分泌科收治的 DN

患者90例,其中男48例,女42例,年龄40~70岁,平均(51.2±7.6)岁。均符合DN的相关诊断标准^[3]。排除标准:①非2型糖尿病导致的肾功能异常;②有饮酒史(摄入乙醇量男性>140 g/周)、女性>70 g/周;③病毒性肝炎、药物性肝病、自身免疫性肝病等可导致脂肪肝和肝硬化的特定疾病。根据估测肾小球滤过率(estimate glomerular filtration rate, eGFR)水平对其进行分组, eGFR≥90 ml·min⁻¹·1.73 m⁻²者为A组(30例),男13例,女17例,年龄43~62岁,平均(51.4±6.9)岁;60 ml·min⁻¹·1.73 m⁻²≤eGFR<90 ml·min⁻¹·1.73 m⁻²者为B组(30例),男16例,女14例,年龄40~70岁,平均(47.8±7.1)岁;eGFR<60 ml·min⁻¹·1.73 m⁻²者为C组(30例),男19例,女11例,年龄40~69岁,平均(52.4±8.6)岁。同时选取30例健康志愿者为对照组,男15例,女15例,年龄40~60岁,平均(48.8±6.1)岁。各组年龄、性别比较差异均无统计学意义,具有可比性。本研究经我院医学伦理委员会批准,入选者均知情同意。

二、仪器与方法

1. 超声检查:使用FibroTouch瞬时弹性诊断仪(无锡海斯凯尔公司),动态宽频纤维扫描探头。受检者平卧于检查床,双手置于头顶,向自身的左侧屈体,尽可能展开右侧肋间隙。首先使用二维凸阵探头进行定位,保证探头中心线下8.5 cm范围内为尽可能均匀的肝脏实质,无大血管、囊肿、结节、钙化灶、肋骨等。选取右侧腋前线与腋中线间的第7~9肋间,将探头置于定位点,保持与皮肤表面垂直,稍施压使探头压力处于合适的范围进行弹性测量,同一测量点至少进行10次有效测量,成功率至少60%,相对偏差<33%,四分位间距<30%,在能观察二维肝脏超声形态的同时获得脂肪衰减值和肝脏硬度值。所有检测均由同一医师完成,同一患者至少选取3个不同的测量点分别测量,计算平均值作为最终数据。

2. 肝脏脂肪浸润分度标准^[4]:正常(S0),脂肪衰减值≤240 dB/m;轻度(S1),240 dB/m<脂肪衰减值≤265 dB/m;中度(S2),265 dB/m<脂肪衰减值≤295 dB/m;重度(S3),脂肪衰减值>295 dB/m。肝脏硬度值与组织病理学分期的对照参考标准^[4]:F0~F1:<7.3 kPa, F2:7.3~9.7 kPa, F2~F3:9.7~12.4 kPa, F3~F4:12.4~17.5 kPa, F4:>17.5 kPa。

三、统计学处理

应用SPSS 25.0统计软件,计量资料以 $\bar{x}±s$ 表示,组间比较行单因素方差分析,两两比较方差齐时行LSD-*t*检验,方差不齐时行Dunnett-*t*检验;相关性分析采用Pearson相关分析。*P*<0.05为差异有统计学意义。

结 果

一、各组脂肪衰减值和肝脏硬度值比较

各组间的肝脏脂肪衰减值和肝脏硬度值比较,差异均有统计学意义(均*P*<0.05),其中A、B、C组均高于对照组,其值依次递增,B、C组高于A组,C组高于B组,差异均有统计学意义(均*P*<0.05)。见表1和图1~3。

表1 各组肝脏硬度值和肝脏脂肪衰减值比较($\bar{x}±s$)

组别	肝脏硬度值(kPa)	肝脏脂肪衰减值(dB/m)
A组	9.88±1.92 ^a	253.40±24.32 ^a
B组	9.88±1.92 ^a	267.97±26.45 ^{ab}
C组	11.84±1.86 ^{abc}	279.20±20.09 ^{abc}
对照组	7.08±1.30	232.03±13.31

与对照组比较,^a*P*<0.05;与A组比较,^b*P*<0.05;与B组比较,^c*P*<0.05

二、相关性分析

相关性分析结果显示:肝脏脂肪衰减值与肝脏硬度值呈正相关(*r*=0.733,*P*<0.01),见图4。

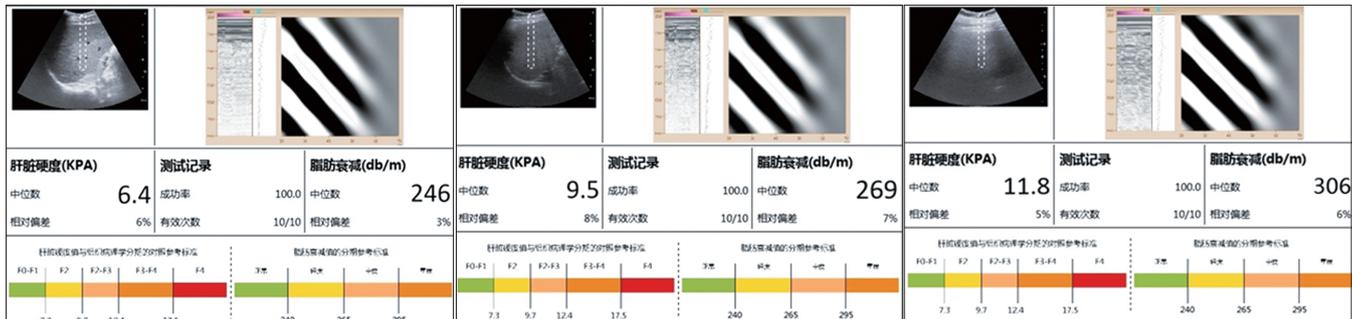


图1 A组患者FibroTouch检测图(肝脏硬度值为6.4 kPa,肝脏脂肪衰减值为246 dB/m)

图2 B组患者FibroTouch检测图(肝脏硬度值为9.5 kPa,肝脏脂肪衰减值为269 dB/m)

图3 C组患者FibroTouch检测图(肝脏硬度值为11.8 kPa,肝脏脂肪衰减值为306 dB/m)

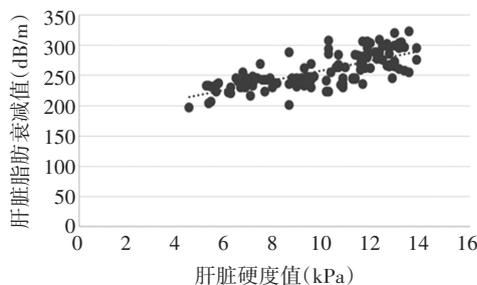


图4 肝脏脂肪衰减值与肝脏硬度值的相关性分析散点图

讨 论

DN作为2型糖尿病最严重的微血管并发症,其发病机制较为复杂,遗传因素、高血糖、氧化应激、炎症反应及细胞因子等均参与了DN的发生发展^[5]。NAFLD是2型糖尿病患者发生DN的危险因素之一^[1],且患者晚期肝脏纤维化与蛋白尿独立相关^[2],NAFLD与肝脏纤维化之间存在着密切联系^[6]。FibroTouch技术是新一代肝脏瞬时弹性成像技术,自2013年开始逐渐应用于临床。基于剪切波传播速度与组织硬度呈正比

关系的原理,仪器自探头发射剪切波并向器官内传播,可测量肝脏内直径10 mm,高40 mm的圆柱体范围内的组织硬度,是穿刺活检组织体积的100倍,大大提高了诊断结果的准确性^[7]。应用受控衰减参数评估肝脏脂肪衰减程度。FibroTouch技术可在二维超声成像与超声弹性成像模式间自由切换,先用二维超声探头进行定位,避开肋骨、大血管、占位性病变等可能影响肝脏硬度检测的因素,然后选取均匀的肝脏实质进行弹性检测,无创地获得受控衰减参数(肝脏脂肪衰减值和肝脏硬度值),从而对肝脏脂肪变性和纤维化进行量化评估,其数值越高,表示脂肪变性程度越高。相比传统有创的肝脏穿刺活检,该技术更易被患者接受。本研究应用FibroTouch评价肝脏脂肪变性和肝脏纤维化的程度,分析二者的相关性,旨在探讨其应用价值。

本研究结果显示, DN患者A、B、C组的肝脏脂肪衰减值均高于对照组,且其值依次递增,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),表明随着DN患者肾功能损害程度的加重,肝脏脂肪变性程度随之加重,与既往研究^[1]结果一致。氧化应激是参与糖尿病微血管并发症发生发展的主要因素之一^[8],与NAFLD也存在着密切联系。过量的活性氧调节蛋白激酶C、丝裂原活化蛋白激酶以及各种细胞因子和转录因子的激活,最终可导致细胞外基质基因表达增加,进而发展为肝纤维化和终末期肾病^[9]。目前“二次打击假说”仍被视为NAFLD的主要发病机制^[4],而氧化应激即为NAFLD发病机制中的第二次“打击”,促进了NAFLD的发展^[10]。但也有学者^[11]根据2型糖尿病患者的病程和NAFLD的诊断对患者进行分组,结果显示DN与NAFLD无相关性。本研究根据eGFR值对DN患者进行分组,同时应用FibroTouch对DN患者的肝脏脂肪含量进行了量化分级,其结果可能更客观、准确。同时纳入研究人群和样本的差异,也可能是导致结果不一致的原因。

本研究DN患者各组的肝脏硬度值均高于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),且B组、C组高于A组,C组高于B组。表明随着DN患者病情的加重,肝脏的硬度随之增加。肝脏纤维化的形成是细胞外基质成分的积累,从而导致纤维瘢痕的形成。活化的肌成纤维细胞是受损肝脏中细胞外基质的主要来源,而纤维化的肝脏中的肌成纤维细胞主要来源于活化的肝星状细胞^[12]。目前,国内外有关DN与肝脏纤维化间关系的研究很少,相关机制尚不清楚。有研究^[13]表明巨噬细胞的汇聚是慢性肾脏疾病进展过程中的一个显著特征,与eGFR下降、预后不良密切相关。DN肾脏中存在的巨噬细胞是可促进肝星状细胞激活的众多炎症细胞之一^[14]。也有研究^[2]显示伴有肾功能损害的2型糖尿病患者更易发生肝脏纤维化。

本研究相关性分析显示, DN患者肝脏脂肪衰减值与肝脏硬度值呈正相关($r = 0.733, P < 0.01$),表明随着DN患者肝脏脂肪衰减指数的增加,肝脏硬度值也随之增加。脂肪组织会释放诸多脂肪因子,其对肝脏纤维化产生一定的作用,如瘦素可上调肝星状细胞中microRNA-27a/b-3p的水平,microRNA-27a/b-3p下调甾醇调节元件结合蛋白-1c的水平,而结合蛋白-1c在抑制肝星状细胞的激活过程中起关键作用^[15]。此外,瘦素上调1型

胶原,刺激金属蛋白酶组织抑制物-1的产生,抑制基质金属蛋白酶-1的基因表达,从而介导肝脏炎症和纤维化的发生^[16]。同时,瘦素增加库普弗细胞中转化生长因子 β 的合成,从而促进肝脏纤维化的进展^[17]。由此推测, DN患者肝脏脂肪变性与肝脏纤维化的关系可能与相关的脂肪因子的作用有关。

本研究的局限性在于样本量较小,且未考虑患者的病程及服用降糖药物会对结果的影响。同时,部分患者存在二维超声显示不明显的肝脏脂肪浸润不均匀的情况,可能会对于选取测量点及结果有所影响。

综上所述,随着DN患者肾功能损害程度的加重,肝脏脂肪变性和肝脏纤维化程度随之加重,且二者呈正相关。应用FibroTouch技术可以客观地评价DN患者的肝脏脂肪变性和纤维化程度,对改善DN患者预后具有重要的临床价值。

参考文献

- [1] Jia G, Di F, Wang Q, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is a risk factor for the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. PLoS One, 2015, 10(11): e0142808.
- [2] Yeung MW, Wong GL, Choi KC, et al. Advanced liver fibrosis but not steatosis is independently associated with albuminuria in Chinese patients with type 2 diabetes[J]. J Hepatol, 2017, 68(1): 147-156.
- [3] 葛均波, 徐永健, 王辰. 内科学[M]. 9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 482-483.
- [4] 马丽雪, 张宇虹, 苏本利. 应用FibroTouch技术评价2型糖尿病患者肝脏脂肪变和纤维化程度及二者相关性[J]. 中国临床医学影像杂志, 2018, 29(9): 636-639.
- [5] 余翠, 熊钱颖, 王李卓, 等. 糖尿病肾病的发病机制及治疗进展[J]. 医学综述, 2015, 21(21): 3944-3947.
- [6] Nobili V, Miele L, Alisi A. Preventing liver fibrosis in patients with NAFLD and the road ahead[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2017, 11(12): 1081-1083.
- [7] Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography[J]. J Hepatol, 2008, 48(5): 835-847.
- [8] Aghadavod E, Khodadadi S, Baradaran A, et al. Role of oxidative stress and inflammatory factors in diabetic kidney disease[J]. Iran J Kidney Dis, 2016, 10(6): 337-343.
- [9] Miranda-Díaz AG, Pazarín-Villaseñor L, Yanowsky-Escatell FG, et al. Oxidative stress in diabetic nephropathy with early chronic kidney disease[J]. J Diabetes Res, 2016: 7047238. doi: 10.1155/2016/7047238.
- [10] Spahis S, Delvin E, Borys JM, et al. Oxidative stress as a critical factor in nonalcoholic fatty liver disease pathogenesis[J]. Antioxid Redox Signal, 2017, 26(10): 519-541.
- [11] Yan LH, Mu B, Guan Y, et al. Assessment of the relationship between non-alcoholic fatty liver disease and diabetic complications[J]. J Diabetes Investig, 2016, 7(6): 889-894.
- [12] Aydın MM, Akçalı KC. Liver fibrosis[J]. Turk J Gastroenterol, 2018, 29(1): 14-21.

[13] Klessens CQF, Zandbergen M, Wolterbeek R, et al. Macrophages in diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2017, 32(8):1322-1329.

[14] Robert S, Gicquel T, Bodin A, et al. Influence of inflammasome pathway activation in macrophages on the matrix metalloproteinase expression of human hepatic stellate cells [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 72(1):12-20.

[15] Li Z, Ji L, Su S, et al. Leptin up-regulates microRNA-27a/b-3p level in hepatic stellate cells [J]. *Exp Cell Res*, 2018, 366(1):63-70.

[16] Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Adipokines in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Metabolism*, 2016, 65(8):1062-1079.

[17] Buechler C, Haberl EM, Rein-Fischboeck L, et al. Adipokines in Liver Cirrhosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(7):1392.

(收稿日期:2019-12-03)

· 病例报道 ·

Ultrasonic manifestations of ovarian pseudoaneurys: a case report

卵巢假性动脉瘤超声表现 1 例

郭香婷 许贤照 王晓姍

[中图法分类号]R445.1;R737.31

[文献标识码]B

患者女,32岁,孕1产1。因剖宫产术后1年月经量增多于外院行超声检查提示右侧卵巢囊肿,遂来我院就诊。体格检查:体温 37.5℃, 血压 120/82 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),呼吸 19次/min,心率 72次/min,无恶心呕吐,无头晕、头痛、腹痛等症状。超声检查:右侧卵巢可见一大约 5.3 cm×2.9 cm囊性无回声区,边界清,内透声清,内可见少许分隔;CDFI探及囊性无回声区内充满红蓝交替彩色血流信号,可测及动脉型频谱(图 1, 2)。超声提示:右侧卵巢囊性占位(假性动脉瘤?),建议进一步检查。子宫动脉 CT 三维血管造影:右侧卵巢见一大约 5.0 cm×3.0 cm囊性占位病灶,边界清晰,增强扫描见该囊性病灶内增粗动脉,其周边可见假腔形成,右侧卵巢动脉与该增粗动脉相通,并延伸至腹主动脉。临床考虑右侧卵巢假性动脉瘤,予收住院采用微创介入血管内栓塞治疗(图 3)。

讨论:卵巢假性动脉瘤形成机制与妊娠期卵巢部分动脉血管产后修复不全、孕期雌激素或孕激素可能引起动脉血管壁重塑、血管平滑肌发育不良及弹性破坏,从而促进动脉瘤的形成有关。多次妊娠是卵巢假性动脉瘤形成的一个独立危险因素。本病临床较少见,多因产后早期突发腰痛或下腹部疼痛被检出,本例患者并无下腹部疼痛感,且外院超声误诊为卵巢囊肿,可见卵巢假性动脉瘤极易漏误诊。卵巢假性动脉瘤超声表现为卵巢内囊性无回声区,CDFI示其内充满五彩血流信号,部分内可见附壁血栓,测其为动脉频谱。本病二维超声图像与卵巢囊肿极其相似,鉴别诊断主要依靠彩色多普勒超声检查。因卵巢囊肿属于子宫附件超声检查中最常见的疾病,应多切面扫查,加以彩色多普勒辅助诊断。



图 1 CDFI 示右侧卵巢囊性无回声区探内及彩色血流信号

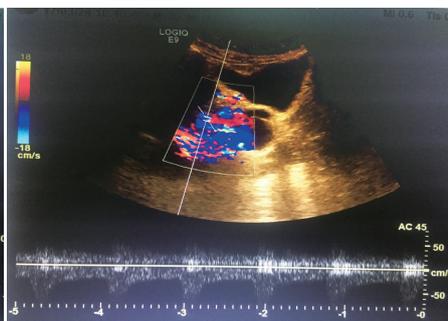


图 2 频谱多普勒测及动脉型频谱

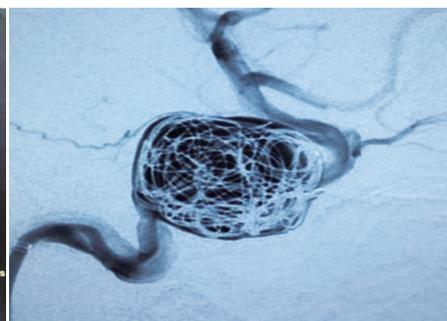


图 3 CT 三维血管造影示治疗后右侧卵巢动脉瘤内充满栓塞剂

(收稿日期:2019-08-07)