

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2014.09.001

论著·临床研究

超声筛检肥胖儿童脂肪肝的价值评估

张洪锡¹ 杨会萍² 赖灿¹ 何瑾¹ 叶菁菁¹ 傅君芬¹

(1. 浙江大学医学院附属儿童医院, 浙江 杭州 310003;

2. 杭州市拱墅区米市巷街道社区卫生服务中心, 浙江 杭州 310005)

[摘要] **目的** 评价常规超声在筛检肥胖儿童脂肪肝中的灵敏度和特异度。**方法** 162例肥胖儿童(年龄 10.5 ± 2.2 岁, 体重指数 28 ± 4)纳入该研究, 均进行肝脏超声和磁共振氢谱(^1H MRS)检查。 ^1H MRS直接检测到的肝脏脂肪信号百分数通过相应的校准程序换算成甘油三酯重量百分数(mg/g 湿重), 表示肝脏脂肪含量(LFC)。以 ^1H MRS结果为参考标准, 计算超声筛检肥胖儿童脂肪肝的灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值。**结果** 根据LFC $>5\%$ 的量化诊断标准, ^1H MRS确定58.6%(95/162)的肥胖儿童患有脂肪肝, 超声筛检脂肪肝的灵敏度为91.6%(87/95), 特异度为50.7%(34/67), 阳性预测值为72.5%(87/120), 阴性预测值为81.0%(34/42)。不同超声等级的脂肪肝分组与LFC四分位数分组间存在明显的交互重叠。**结论** 常规超声筛检肥胖儿童脂肪肝的灵敏度高, 而特异度较低, 提示常规超声可应用于肥胖儿童的脂肪肝筛检, 必要时进行 ^1H MRS检查加以明确。

[中国当代儿科杂志, 2014, 16(9): 873-877]

[关键词] 超声检测; 磁共振氢谱; 肥胖; 脂肪肝; 儿童

Diagnostic value of ultrasonographic examination for hepatic steatosis in obese children

ZHANG Hong-Xi, YANG Hui-Ping, LAI Can, HE Jing, YE Jing-Jing, FU Jun-Fen. Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China (Fu J-F, Email: fjjf68@qq.com)

Abstract: Objective To evaluate the sensitivity and specificity of hepatic ultrasonography (US) for the diagnosis of hepatic steatosis in obese children, using ^1H magnetic resonance spectroscopy (^1H MRS) as the reference standard. **Methods** A total of 162 obese children with age of 10.5 ± 2.2 years and BMI of 28 ± 4 were enrolled in this study. They accepted hepatic US and ^1H MRS examinations. The sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) of US were calculated for the overall presence of hepatic steatosis by comparison with ^1H MRS results. **Results** Using quantitative criteria of liver fat content (LFC) $>5\%$ determined by ^1H MRS, 95 children (58.6%) were diagnosed as having hepatic steatosis. The sensitivity and specificity of US in diagnosing steatosis were 91.6% (87/95) and 50.7% (34/67) respectively, with PPV of 72.5% (87/120), and NPV of 81.0% (34/42). Considerable overlap in LFC measured by ^1H MRS was observed between different grades from US findings: absent (LFC interquartile range: 1.3%-3.9%), mild (2.4%-10.7%), moderate (7.1%-20.2%) and severe (7.6%-28.8%) steatosis. **Conclusions** The US can yield a high sensitivity and low specificity in the diagnosis of hepatic steatosis in obese children, suggesting it can be used as a screening tool for hepatic steatosis. To improve diagnostics, ^1H MRS is needed to determine LFC.

[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(9): 873-877]

Key words: Ultrasonography; ^1H magnetic resonance spectroscopy; Obesity; Hepatic steatosis; Child

[收稿日期] 2014-02-27; [接受日期] 2014-04-06

[基金项目] 国家自然科学基金(81270938); 十二五国家科技支撑项目子课题(2012BAI02B03); “青春期医学”浙江省医学重点学科(创新学科)(11-CX24); 浙江省医药卫生科技项目(2014KYA121)。

[作者简介] 张洪锡, 男, 硕士, 主管技师。

[通信作者] 傅君芬, 女, 教授。

伴随儿童肥胖症的迅猛发展,非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)已成为一种常见的儿童慢性肝病^[1],且与糖尿病、代谢综合征及成人期心血管疾病密切相关^[2],严重影响儿童健康。研究表明,作为NAFLD病理基础的肝细胞脂肪变性(亦即脂肪肝)除了直接引起肝脏损害以外,还可能是小叶炎症、气球样变及纤维化等该病其他不可逆性组织学特征潜在的演变因素^[3]。因此,肥胖儿童脂肪肝的及时诊断及干预已成为当前一项迫切的医学任务。

检测人体脂肪肝的方法分有创与无创两种。有创方法是指肝活检,为临床诊断脂肪肝的金标准,但在儿童中的常规开展受到伦理学限制。无创方法多为影像学检查,其中肝脏超声简单、经济,广泛应用于肥胖人群脂肪肝的筛检,但其结果只能定性或半定量评价,且存在检查者自身与检查者之间的诊断变异^[4],其诊断价值一直被质疑。相比之下,同样无创的磁共振氢谱(¹H magnetic resonance spectroscopy, ¹H MRS)因其具备敏感^[5]、定量(提供脂肪的重量百分数)^[6-7]、准确(与活检结果高度一致)^[7]和重复性好^[8]的优点,已成为替代活组织检查进行量化诊断脂肪肝的理想模式^[9-10]。

本研究旨在通过对较大样本量的肥胖儿童同时进行肝脏超声和¹H MRS的脂肪肝无创检测,以¹H MRS结果为参考标准^[9-10],评估常规超声筛检该人群脂肪肝的敏感性与特异性,为儿科医师正确判断其脂肪肝诊断价值提供帮助。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2010年7月至2012年7月期间浙江大学医学院附属儿童医院内分泌科住院的肥胖患儿162例,其中男106例,女56例;年龄范围5.5~15.7岁,平均年龄 10.5 ± 2.2 岁;平均体重指数(BMI)为 28 ± 4 ,均位于中国2~18岁儿童肥胖筛查BMI界值点标准^[11]之上。这些患儿均已同时完成肝脏超声及¹H MRS两项检查,且排除由内分泌和遗传代谢疾病或药物引起的继发性肥胖,排除各种肝炎病毒感染,详细询问病史排除药物性肝病、全胃

肠外营养和自身免疫性肝病。所有儿童均无饮酒史。

该研究获得医院医学伦理委员会批准以及所有参与儿童及其监护人的知情同意。

1.2 肝脏超声检查

采用GE公司LOGIG 5型超声诊断仪(探头频率3.5~5.0 MHz)行肝脏常规超声检查。根据中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组制定的诊疗指南^[12],脂肪肝的肝脏超声可表现为:(1)肝区近场回声弥漫性增强(强于肾脏和脾脏),远场回声逐渐衰减;(2)肝内管道结构显示不清;(3)肝脏轻至中度肿大,边缘角圆钝;(4)彩色多普勒血流显象提示肝内彩色血流信号减少或不易显示,但肝内血管走向正常;(5)肝右叶包膜及横隔回声显示不清或不完整。

具备上述第(1)项及第(2)~(4)项中1项者为轻度脂肪肝;具备上述第(1)项及第(2)~(4)项中两项者为中度脂肪肝;具备上述第(1)项及第(2)~(4)项中两项和第(5)项者为重度脂肪肝^[13]。所有超声图像数据化存档并随后由两位从事相关工作15年以上的超声医师共同进行脂肪肝的分级,意见不同时协商决定。

1.3 ¹H MRS 检查

肝脏脂肪¹H MRS检测皆在超声检查完成后的两天内进行。检查机器为德国原产Siemens Avanto 1.5T超导磁共振扫描仪。具体扫描方法及参数请参见本课题组前期论文^[14]。肝脏脂肪含量(liver fat content, LFC)由下述方法获得:利用¹H MRS波谱数据计算肝脏脂肪信号百分数(脂肪信号百分数=脂肪峰下面积 $\times 100 /$ (脂肪峰下面积+水峰下面积);通过相应的校准程序^[6]再将脂肪的信号百分数换算成绝对重量百分数(mg/g湿重)。成人或儿童脂肪肝的定量诊断标准采用LFC $>5\%$ (50 mg/g)^[9-10]。

1.4 统计学分析

采用SPSS 16.0统计软件进行数据分析。LFC属偏态资料,多组间中位数比较采用非参数检验(Kruskal-Wallis法)。以¹H MRS结果为参考标准,计算超声诊断肥胖儿童脂肪肝的灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ^1H MRS 的诊断结果

所有患儿 ^1H MRS 图像均符合诊断标准。由 ^1H MRS 量化的 LFC 变化范围为 0.1%~46.1%，中位数为 6.9%。不同程度肝脏脂肪浸润的 ^1H MRS 波谱图像见图 1。根据脂肪肝的量化诊断标准，58.6% (95/162) 的受检者 LFC>5%。

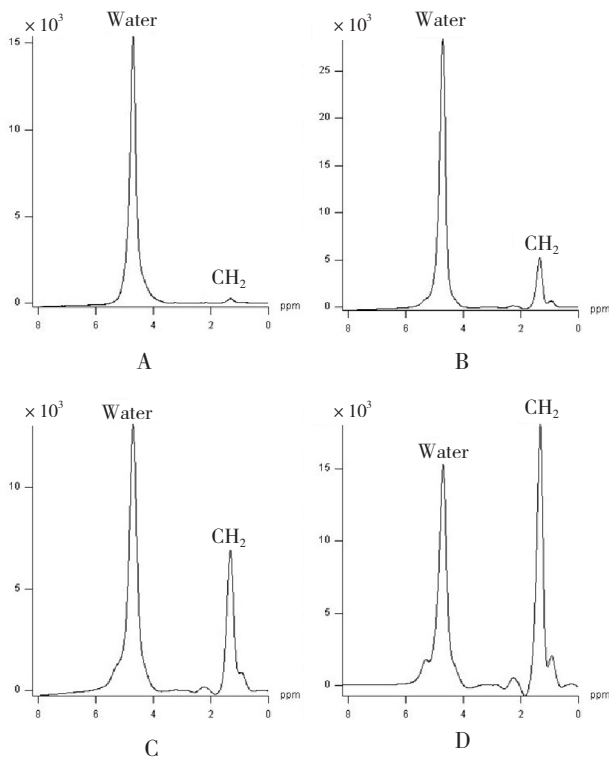


图1 不同程度肝脏脂肪浸润的 ^1H MRS 波谱图像

A、B、C 和 D 的肝脏脂肪含量分别为 0.5% (女性, 9.4 岁)、8.9% (男性, 11.3 岁)、24.2% (女性, 10.3 岁)、44.0% (男性, 12.7 岁) (mg/g)。Water: 水峰, 位于 4.7 ppm 处; CH_2 : 脂肪峰, 位于 1.3 ppm 处; ppm: 百万分率, 代表频率单位。

2.2 超声的筛检能力

在 ^1H MRS 确定的 95 例脂肪肝患儿中, 超声诊断为同样阳性的有 87 例, 其灵敏度为 91.6% (87/95); 而在 ^1H MRS 确定的 67 例脂肪肝阴性的病例中, 有 34 例由超声诊断同样为阴性, 其特异度为 50.7% (34/67)。由此, 通过计算, 超声筛检脂肪肝的阳性预测值为 72.5% (87/120), 阴性预测值为 81.0% (34/42), 见表 1。

表1 超声检测脂肪肝的敏感度和特异度

	脂肪肝 (+) (^1H MRS 结果)	脂肪肝 (-) (^1H MRS 结果)
脂肪肝 (+) (超声结果)	87 例 (A)	33 例 (B)
脂肪肝 (-) (超声结果)	8 例 (C)	34 例 (D)

注: 敏感度 = $A \div (A+C) = 87 \div 95 = 91.6\%$; 特异度 = $D \div (B+D) = 34 \div 67 = 50.7\%$; 阳性预测值 = $A \div (A+B) = 87 \div 120 = 72.5\%$; 阴性预测值 = $D \div (C+D) = 34 \div 42 = 81.0\%$ 。

2.3 超声脂肪肝等级分组中的 LFC 分布状况

根据肝脏超声表现, 受试儿童可分成 4 组: 正常肝脏组 ($n=42$)、轻度脂肪肝组 ($n=48$)、中度脂肪肝组 ($n=42$)、重度脂肪肝组 ($n=30$) (图 2)。上述 4 组 LFC 中位数分别为 2.0%、4.3%、13.8% 和 19.3%, 组间比较差异有统计学意义 ($H=72.85$, $P<0.01$)。各组中 LFC 分布跨度很大, 正常肝脏组 LFC 的四分位数间距范围为 1.3%~3.9%, 轻度脂肪肝组为 2.4%~10.7%, 中度脂肪肝组为 7.1%~20.2%, 重度脂肪肝组为 7.6%~28.8%, 两两之间 LFC 存在相当程度的重叠, 尤以中、重度脂肪肝组之间为甚, 见图 3。同样, 将 LFC 按四分位数量化分组, 亦发现每个四分位数间距皆有相当数量的不同脂肪肝超声等级的病例重叠, 见表 2。

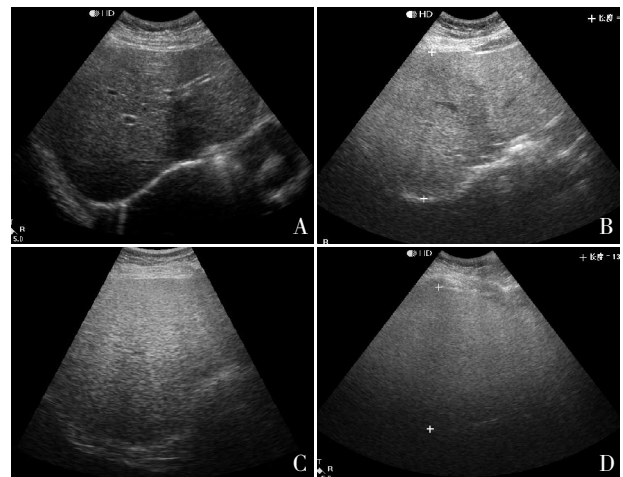


图2 不同等级肝脏脂肪浸润的常规超声图像

A: 正常肝脏 (男性, 10.5 岁), 肝实质回声强度等同于邻近右侧肾脏, 肝内血管及肝包膜清晰可见。 ^1H MRS 检测肝内脂肪含量为 0.4%。 B: 轻度脂肪肝 (女性, 12.3 岁), 肝实质回声轻度增高。肝内血管及肝包膜依旧清晰可见。 ^1H MRS 检测肝内脂肪含量为 6.5%。 C: 中度脂肪肝 (女性, 8.7 岁), 相比右侧肾脏, 肝实质回声明显增高。肝内血管及肝包膜显示稍模糊。 ^1H MRS 检测肝内脂肪含量为 15.7%。 D: 重度脂肪肝 (男性, 13.1 岁), 肝实质回声明显增高, 远场回声湮没邻近组织, 肝内血管及肝包膜显示模糊不清。超声明显高估该脂肪浸润等级, ^1H MRS 检测肝脏脂肪含量仅为 6.4%。

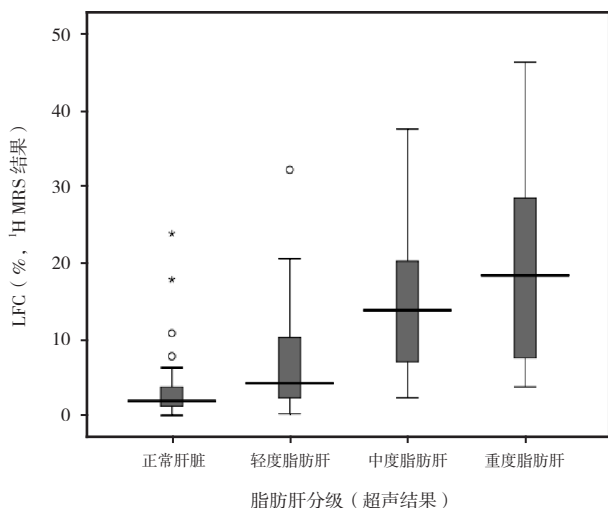


图 3 各级脂肪肝（超声结果）的肝脏脂肪含量分布状况

表 2 由超声和 ^1H MRS 检测的肝脏脂肪结果比较（例）

LFC 四分位 间距 (%)	正常 肝脏组	轻度脂肪 肝组	中度脂肪 肝组	重度脂肪 肝组	合计
0.1~	25	15	2	0	42
2.6~	13	14	6	6	39
6.9~	2	14	19	6	41
15.8~46.1	2	5	15	18	40
合计	42	48	42	30	162

3 讨论

本研究发现，参考 ^1H MRS 检测结果，常规超声诊断肥胖儿童脂肪肝具有较高的灵敏度（91.6%）以及可接受的阳性预测值（72.5%）与阴性预测值（81.0%），但其脂肪肝等级分组与由 ^1H MRS 确定的 LFC 的四分位数分组间皆存在明显的不同程度的相互重叠，故不能准确反映肝脏脂肪沉积的严重程度。虽然本研究由两位高年资医师对超声结果进行评判，可因缺乏统一的客观诊断标准，其对于脂肪肝的分级仍存在相当的主观性误差。Mehta 等^[5]曾对不同超声医师评级脂肪肝结果进行变异性评价，发现即使在统一的主观诊断标准下也只有 53% 的分级结果一致，而且对中重度脂肪浸润的判断分歧最大，本研究结果与之非常相似。

另外，肝脏超声判断脂肪肝的特异度亦不甚满意，只有 50.7%，假阳性结果较多。究其原因，笔者认为部分肥胖儿童的 LFC 虽尚未达到 >5% 的脂肪肝量化诊断标准，但毕竟已开始存在少量的

异常沉积，致肝脏出现超声可辨别的回声增强，致脂肪肝假阳性增多。本课题组先前的研究表明相对于正常体瘦儿童，单纯性肥胖患儿组的 LFC 已有显著升高^[14]。主要还是因为缺少量化的判断标准，儿童肝脏回声的增强容易使超声医师发生主观性偏倚，从而高估脂肪肝的发生。另外还有一个可能的原因是儿科超声医师在对这些显著肥胖的儿童进行脂肪肝检测时存在一定的技术困难^[15]。

因此，在应用常规超声进行肥胖儿童脂肪肝的筛检时，对于某些脂肪肝阳性患儿需要进一步确诊脂肪肝及正确评估 LFC 严重程度时，鉴于肝脏活检的侵害性伦理问题，笔者推荐无创性的 ^1H MRS 作为进一步检查的主要方法。

成人有关常规超声检测肥胖患者（BMI 43.8 ± 5.2 ）脂肪肝准确性研究已有不少。de Moura Almeida 等^[16]研究发现相对于肝活检结果，超声诊断严重肥胖受试者脂肪肝的灵敏度为 64.9%，特异度为 90.8%，阳性预测值为 98.4%，阴性预测值为 23.3%，总体表现并不理想。另一项针对需实行外科去脂手术（平均 BMI 为 47.5）的成人研究也表明超声判断脂肪肝的准确性分别为 49.1%、75% 的灵敏度和特异度，以及 95.4% 的阳性预测值^[15]。不同于以上成人研究，本研究结果显示了常规超声筛检肥胖儿童脂肪肝具有较理想的灵敏度（91.6%）和较差的特异度（50.7%）。其中缘由，除了众所周知的超声诊断脂肪肝缺乏客观的量化标准与相关技术影响以外，笔者分析另一个可能的原因是相对于成人的严重肥胖，本研究纳选儿童的绝对肥胖程度（BMI 28 ± 4 ）却相对要轻，干扰超声回声的腹部脂肪也相对要薄，以至于儿童的脂肪肝超声检测灵敏度要比成人高得多，而特异度则相对要低。

综上所述，经 ^1H MRS 检测，肥胖儿童中脂肪肝的发生率已相当高。超声检查结果产生较高的灵敏度，说明其完全可应用于肥胖儿童的脂肪肝筛检，但其并不理想的特异度可能与超声检查缺乏客观的诊断标准，以及相关的技术性问题有关，致使其并不能精准地反映脂肪肝的发生和肝脏脂肪异常沉积的严重程度，必要时可进行 ^1H MRS 检查加以明确。

【参考文献】

- [1] Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, et al. Prevalence of fatty liver in children and adolescents [J]. *Pediatrics*, 2006, 118(4): 1388-1393.
- [2] Pacifico L, Nobili V, Anania C, et al. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome and cardiovascular risk [J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(26): 3082-3091.
- [3] Pais R, Pascale A, Fedchuck L, et al. Progression from isolated steatosis to steatohepatitis and fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2011, 35(1): 23-28.
- [4] Strauss S, Gavish E, Gottlieb P, et al. Interobserver and intraobserver variability in the sonographic assessment of fatty liver [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2007, 189(6): W320-W323.
- [5] Mehta SR, Thomas EL, Patel N, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy and ultrasound for hepatic fat quantification [J]. *Hepatol Res*, 2010, 40(4): 399-406.
- [6] Longo R, Pollesello P, Ricci C, et al. Proton MR spectroscopy in quantitative in vivo determination of fat content in human liver steatosis [J]. *J Magn Reson Imaging*, 1995, 5(3): 281-285.
- [7] Roldan-Valadez E, Favila R, Martinez-Lopez M, et al. In vivo 3T spectroscopic quantification of liver fat content in nonalcoholic fatty liver disease: Correlation with biochemical method and morphometry [J]. *J Hepatol*, 2010, 53(4): 732-737.
- [8] van Werven JR, Hoogduin JM, Nederveen AJ, et al. Reproducibility of 3.0 Tesla magnetic resonance spectroscopy for measuring hepatic fat content [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2009, 30(2): 444-448.
- [9] Mancini M, Prinster A, Annuzzi G, et al. Sonographic hepatic-renal ratio as indicator of hepatic steatosis: comparison with (1)H magnetic resonance spectroscopy [J]. *Metabolism*, 2009, 58(12): 1724-1730.
- [10] Perseghin G, Bonfanti R, Magni S, et al. Insulin resistance and whole body energy homeostasis in obese adolescents with fatty liver disease [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2006, 291(4): E697-E703.
- [11] 李辉, 季成叶, 宗心南, 等. 中国 0~18 岁儿童、青少年体块指数的生长曲线 [J]. *中华儿科杂志*, 2009, 47(7): 493-498.
- [12] 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和非酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪肝病诊疗指南 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2006, 14(3): 161-163.
- [13] Graif M, Yanuka M, Baraz M, et al. Quantitative estimation of attenuation in ultrasound video images: correlation with histology in diffuse liver disease [J]. *Invest Radiol*, 2000, 35(5): 319-324.
- [14] 张洪锡, 傅君芬, 黄轲, 等. 非酒精性脂肪肝病儿童、青少年的肝内脂肪定量评价 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2012, 14(8): 598-603.
- [15] Mottin CC, Moretto M, Padoin AV, et al. The role of ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis in morbidly obese patients [J]. *Obes Surg*, 2004, 14(5): 635-637.
- [16] de Moura Almeida A, Cotrim HP, Barbosa DB, et al. Fatty liver disease in severe obese patients: diagnostic value of abdominal ultrasound [J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(9): 1415-1418.

(本文编辑: 邓芳明)