

ARFI 應用於評估非酒精性脂肪肝疾病

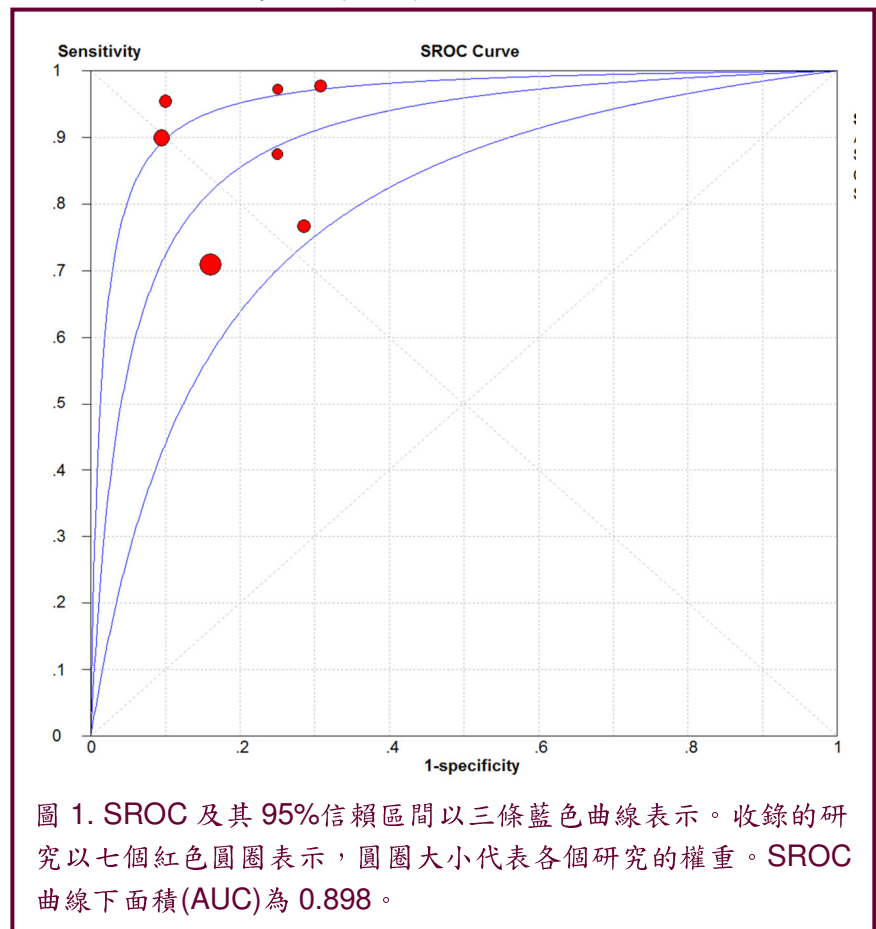
顏聖烈醫師 / 彰濱秀傳紀念醫院 肝膽腸胃科

非酒精性脂肪肝疾病 (NAFLD) 全球平均盛行率為 20%，隨著人種以及評估的方式不同，大概在 6.3% 到 33% 之間 [1]。大部分病人有單純的脂肪堆積 (simple steatosis)，或者說是非酒精性脂肪肝但沒有發炎、組織傷害或者纖維化。然而，有一小群病人會產生非酒精性脂肪肝炎 (NASH)，進而進展成纖維化或者肝硬化。NASH 在一般族群的盛行率並不清楚，但估計在 3% 到 5% 之間 [1, 2]。NAFLD 一般認為是個穩定的疾病，組織學上的變化隨著時間進展是很少的。然而，最近的文獻指出，NAFLD 的病人，即使在沒有出現肝炎的情況下，也會有組織學上惡化的情況 [3-5]。另外，NAFLD 的病人出現明顯纖維化的時候，不但增加了肝臟相關的致死率，也會增加心血管事件的死亡率 [6]。因此 NAFLD 的病人，一旦出現有纖維化或是肝硬化的情況，就應該接受內視鏡及超音波的追蹤。肝臟切片是區別 NAFLD 各種表現的一個黃金標準。肝臟切片是一個侵襲性的檢查方式，而且 0.3% 到 3% 左右的病人可能出現嚴重的併發症 [7]。因此最近學界有興趣在討論以非侵襲性的方式來評估 NAFLD。這些非侵襲性的方式

包括了 NAFLD Fibrosis Score (依據年齡，身體質量指數，高血糖，血小板計數，白蛋白，和 AST / ALT 比值)，Enhanced Liver Fibrosis (ELF) panel (依據血漿中 hyaluronic acid，TIMP-1，以及 PIIINP 的數值)，血漿中細胞角蛋白-18 (CK18) 片段的數值，以及彈力成像方法的肝硬度測量 (包括 transient elastography (TE)，real-time transient elastography (RTE)，acoustic radiation force impulse (ARFI)

elastography，以及 magnetic resonance elastography (MRE)) [8]。

聲輻射力脈衝 (ARFI) 是整合於傳統超音波機器 (S 2000; Siemens, Munich, Germany) 內的組織彈性成像的技術。利用 ARFI，肝臟組織的彈性可由一個固定頻率的短時間聲波脈衝計算出來。跟 TE 一樣，ARFI 的結果是以 kPa 表示。文獻報告指出，利用 ARFI 診斷 NAFLD



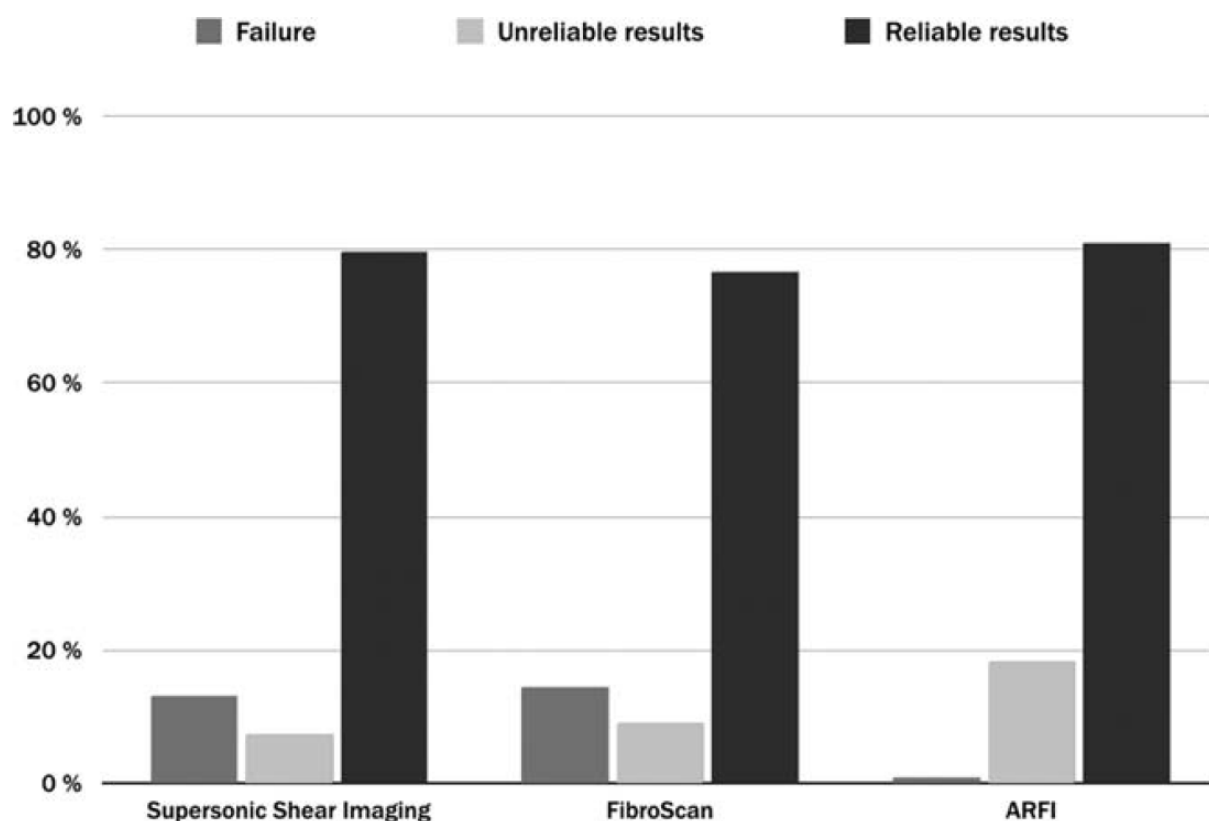


圖 2. 三種肝硬度檢測方法的可靠性及失敗率。

病人為F3-F4的AUROC範圍是0.74至0.97 [9, 10]。一項評估54例肝切片-證實的NAFLD患者和10名健康志願者的肝硬度的研究發現，ARFI和TE之間存在顯著的相關性。此外研究也發現，NAFLD患者ARFI與肝纖維化嚴重程度呈正相關 [10]。另一項評估172例NAFLD患者的研究使用4.24 kPa作為剪切硬度(shear stiffness)的閾值 [9]。此研究發現ARFI可以區分高（3-4）以及低（0-2）纖維化分期，其敏感性和特異性為90%（AUROC為0.90）。在該項研究中，身體質量指數> 40 kg / m²不是ARFI成像的限

制因素，身體質量指數與剪切硬度之間也沒有相關性。因此，作者得出的結論是，ARFI是檢測肥胖相關肝病患者嚴重纖維化的有效的成像模式。最近一項ARFI對NAFLD患者肝纖維化評估的系統回顧和統合分析 [11] 顯示，利用ARFI檢測顯著纖維化的敏感性和特異性分別為80.2%（95%信賴區間（CI）： 0.758-0.842; $P = 0.0000$ ）和85.2%（95%CI： 0.808-0.890， $P = 0.1617$ ）。ARFI檢測顯著纖維化的合併診斷勝算比為30.13（95%CI： 12.08-75; 卡方值= 14.59， $P = 0.0237$ ）。SROC曲線下面積

（AUC）為0.898（圖1）。作者的結論是，ARFI彈力成像在檢測NAFLD患者的顯著纖維化方面似乎是準確的。在一項比較超聲切割成像(supersonic shear imaging, SSI)，Fibroscan和ARFI的NAFLD患者肝硬度的研究中[12]，診斷為F2的AUROC分別為0.86, 0.82和0.77; 診斷為F3的AUROC分別為0.89, 0.86和0.84; 診斷為F4的AUROC分別為0.88, 0.87和0.84。總的來說，三種方法得出的結果可靠性沒有顯著差異（圖2）。然而ARFI的失敗率低於SSI或FibroScan。另外，SSI病例中有7.2%，

FibroScan病例中有8.9%，以及ARFI病例中有18.2%，其檢測結果為不可靠。使用ARFI時，身體質量指數 $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ，腰圍 $\geq 102 \text{ cm}$ 或體壁過厚都與不可靠的結果相關。

參考文獻

1. Ong JP, Younossi ZM. Epidemiology and natural history of NAFLD and NASH. *Clin Liver Dis* 2007; 11: 1-16
2. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 274-285
3. McPherson S, Hardy T, Henderson E, Burt AD, Day CP, Anstee QM. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. *J Hepatol* 2015; 62: 1148-1155
4. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 643-654.e1-e9
5. Wong VW, Wong GL, et al. Disease progression of nonalcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years. *Gut* 2010; 59: 969-974
6. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology* 2015; 61: 1547-1554
7. Assy N, Kaita K, Mymin D, Levy C, Rosser B, Minuk G. Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1929-1934
8. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012; 55(6):2005–23.
9. Palmeri ML, Wang MH, Rouze NC et al. Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis using acoustic radiation force-based shear stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2011; 55: 666-672
10. Yoneda M, Suzuki K, Kato S et al. Nonalcoholic fatty liver disease: US-based acoustic radiation force impulse elastography. *Radiology* 2010; 256: 640-647
11. Liu H, Fu J, Hong R, Liu L, Li F. Acoustic Radiation Force Impulse Elastography for the Non-Invasive Evaluation of Hepatic Fibrosis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Patients: A Systematic Review & Meta-Analysis. *PLoS One* 2015; 10(7):e0127782.
- Cassinotto C, Boursier J, de Ledinghen V et al. Liver stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: A comparison of supersonic shear imaging, FibroScan, and ARFI with liver biopsy. [Hepatology](#) 2016; 63(6): 1817-27.