

2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病患者肝脏硬度和脂肪变性程度研究

张 凡 叶春艳 何 军 韩 艳 李文坚

摘 要 **目的** 评估 2 型糖尿病 (T2DM) 合并非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 患者的肝脏硬度和脂肪变性程度。**方法** 本研究纳入 198 例 T2DM 合并 NAFLD 患者, 利用 FibroScan 瞬态弹性成像技术 (TE) 评估患者肝脏脂肪变性和纤维化程度。依受控衰减参数 (CAP) 值将肝脂肪变性分为 4 个等级: S0 ($< 238 \text{ dB/m}$)、S1 ($238 \sim 258 \text{ dB/m}$)、S2 ($259 \sim 291 \text{ dB/m}$)、S3 ($\geq 292 \text{ dB/m}$)。依肝脏硬度 (LSM) 值将肝纤维化分为 4 个等级: F0F1 ($< 7.0 \text{ kPa}$)、F2 [$7.0 \sim 8.6 \text{ kPa}$]、F3 [$8.7 \sim 10.2 \text{ kPa}$]、F4 ($\geq 10.3 \text{ kPa}$)。**结果** 198 例患者中有 171 例有效测量病例 (86.4%) 患者纳入分析。其中有 4.1% (7/171) 患者有轻度脂肪变性 (S1), 有 21.6% (37/171) 患者有中度脂肪变性 (S2), 有 71.3% (122/171) 患者重度脂肪变性 (S3)。有 28.7% (49/171) 患者存在显著肝纤维化 (F2 ~ F3), 有 17.5% (30/171) 患者 LSM 值提示肝硬化 (F4)。与没有或轻中度脂肪变性 (S0 ~ S2) 患者比较, 重度脂肪变性 (S4) 患者中显著肝纤维化 (F2 ~ F3) 比例及肝硬化 (F4) 比例均更高。单因素及多因素 Logistic 回归分析提示高 ALT 和高 CAP 值可能是肝纤维化发生的独立危险因素。**结论** TE 是 T2DM 合并 NAFLD 患者肝脂肪变性和纤维化的有效评估方法, 其中超过 90% 的患者有中重度脂肪变性, 超过 45% 的患者有显著的肝脏纤维化。肝脏脂肪变性程度和硬度评估具有较好的临床应用价值。

关键词 2 型糖尿病 非酒精性脂肪性肝病 肝脂肪变性 肝纤维化 瞬时弹性成像

中图分类号 R589 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.06.035

Liver Stiffness and Steatosis Evaluation in Type 2 Diabetes Mellitus Complicated with Nonalcoholic Fatty Liver Disease Patients. Zhang Fan, Ye Chunyan, He Jun, et al. Changzhou No. 3 People's Hospital, Jiangsu 213001, China

Abstract **Objective** To evaluate a population of type 2 diabetic complicated with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) patients regarding the severity of liver steatosis and liver fibrosis. **Methods** The study included 198 type 2 diabetic complicated with NAFLD patients prospectively randomized, evaluated in the same session by liver elastography to assess fibrosis and steatosis (Transient Elastography - TE, FibroScan, EchoSens). Steatosis severity was graded using controlled attenuation parameter: S0 ($< 238 \text{ dB/m}$), S1 ($238 \sim 258 \text{ dB/m}$), S2 ($259 \sim 291 \text{ dB/m}$), S3 ($\geq 292 \text{ dB/m}$). For differentiation between stages of liver fibrosis, the following cut-off values were used: F0F1 ($< 7.0 \text{ kPa}$), F2 [$7.0 \sim 8.6 \text{ kPa}$], F3 [$8.7 \sim 10.2 \text{ kPa}$], F4 ($\geq 10.3 \text{ kPa}$). **Results** Reliable elastographic measurements were obtained in 89.4% (171/198) patients. By using the controlled attenuation parameter cut-off values, mild steatosis was found in 4.1% (7), while 21.6% (37) had moderate steatosis and 71.3% (122) had severe steatosis. By using the liver stiffness measurement cut-off values, significant fibrosis (F2 - F3) was found in 28.7% (49) patients with steatosis, while 17.5% (30) had cirrhosis (F4). Liver stiffness values higher than 10.3 kPa (F4) and $(7.0 \sim 10.2) \text{ kPa}$ (F2 - F3) were both significantly more frequently found in patients with severe steatosis (S3) than in patients with absent, mild or moderate steatosis (S0 - S2). The univariate and multivariate logistic regression analysis showed that higher ALT and higher controlled attenuation parameter values were independently associated with LS values $\geq 7 \text{ kPa}$. **Conclusion** Liver steatosis and fibrosis diagnosed by transient elastography is very effective found in type 2 diabetes mellitus with nonalcoholic fatty liver disease patients, more than 90% of them having moderate/severe steatosis. A significant liver stiffness increase was found in more than 45% of these patients. Liver stiffness assessment in type 2 diabetic with nonalcoholic fatty liver disease patients should be performed systematically to identify those with significant liver fibrosis.

Key words Type 2 diabetes mellitus; Nonalcoholic fatty liver disease; Liver steatosis; Liver fibrosis; Transient elastography

近年来,随着不良生活习惯的增加和饮食结构的

改变,我国肥胖患者日益增多,且趋向低龄化。2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 合并非酒精性脂肪性肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 的发生率也逐年增加,并且多数存在代谢综合征。目

作者单位: 213001 常州市第三人民医院

通讯作者: 李文坚, 副主任医师, 电子信箱: bolite@163.com

前 NAFLD 患者的肝脏发生脂肪变性及进一步纤维化和肝硬化的机制,并不完全清楚。肝脏活检是评价肝纤维化的金标准,但肝活检是有创的,且肝组织活检标本受取样误差影响易导致肝纤维化准确性不足及肝硬化漏诊,并不适于推广为 NAFLD 患者常规检查手段。瞬时弹性成像技术(transient elastography,TE)可通过测量肝脏硬度值(liver stiffness measurement,LSM)反映肝纤维化程度,通过受控衰减参数(controlled attenuation parameter,CAP)定量检测肝脂肪变。由于其具有无创、简便、快速、易于操作、可重复性、安全性和耐受性好的特点,目前已被多个国家用于 NAFLD 患者临床评估的重要手段。本研究纳入 198 例 T2DM 合并 NAFLD 患者,利用 FibroScan 瞬态弹性成像技术评估患者肝脏脂肪变性和纤维化程度。

资料与方法

1. 研究对象:前瞻性纳入 2017 年 2 月~2018 年 7 月常州市第三人民医院诊断为 T2DM 合并 NAFLD 的住院患者 198 例。T2DM 的诊断均符合 1999 年 WHO 及国际糖尿病联盟(IDF)制定的诊断标准。NAFLD 诊断符合 2010 年《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南》标准,超声诊断弥漫性脂肪肝至少符合以下判定标准中的两项:①肝脏有弥漫性的回声增强;②肝脏内管道结构不清;③肝区远场超声束回声衰减。排除标准:①<18 岁;②每周饮酒折合酒精量>140g(男性)或 70g(女性);③除外病毒性肝炎、药物性肝病、全胃肠外营养、肝豆状核变性、自身免疫性肝病等可导致脂肪肝的特定疾病;④孕妇;⑤肝脏占位性病变;⑥置入有心脏起搏器;⑦拒绝行 FibroScan 检查。所有受试者均签署知情同意书并经常州市第三人民医院伦理学委员会批准。

2. 人口学特征及生化指标测定:常规测量患者身高、体重,计算体重指数(body mass index,BMI)=体重/身高²(kg/m²)。参考国家卫生健康委员会(原卫生部)中国超重和肥胖症预防控制指南定义,BMI<18.5 kg/m²为体重过低;18.5~23.9 kg/m²为正常体重;24.0~27.9 kg/m²为超重;≥28.0 kg/m²为肥胖。测量患者血压,收缩压<140 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)且舒张压<90 mmHg 为正常血压;收缩压 140~159 mmHg 和(或)舒张压 90~99 mmHg 为 1 级高血压(轻度);收缩压 160~179 mmHg 和(或)舒张压 100~109 mmHg 为 2 级高血压(中度);收缩压≥180 mmHg 和(或)舒张压≥110 mmHg 为 3 级高血压(重度)。全自动生物化学分析仪(7600S)检测空腹

血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、谷氨酰转肽酶(GGT)、碱性磷酸酶(ALP)、总胆红素(TBIL)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(CHOL)、白蛋白(ALB)、糖化血红蛋白(HbA1c)等指标。

3. LSM 及 CAP 测定:使用 FibroScan-502 机型(法国 Echosens 公司)M 型探头同时完成 LSM 及 CAP 测定,分别用于无创定量评价肝纤维化及脂肪变程度。测量时患者仰卧,右手放在头后,暴露肝右叶区的肋间隙。通常取剑突水平线、右腋中线及肋骨下缘所包围的区域为检测区域。探头垂直紧贴于皮肤,于肋间隙选定测量位置,检查者按探头按钮开始采集图像并获得测量值。10 次成功测定值的中位数即为最终测定值,对于有效 TE 检测,要求操作成功率≥60%且四分位数间距(inter quartile range,IQR)/中位数(median)即 IQR/M≤0.3。依 LSM 值将肝纤维化分为 4 个等级^[1]:<7.0 kPa 为 F0F1(无或轻微纤维化);7.0~8.6 kPa 为 F2(显著纤维化);8.7~10.2 kPa 为 F3(进展期纤维化);≥10.3 kPa 为 F4(肝硬化)。依 CAP 值将肝脂肪变分为 4 个等级:<238 dB/m 为 S0(无肝脂肪变);238~258 dB/m 为 S1(轻度肝脂肪变);259~291 dB/m 为 S2(中度肝脂肪变);≥292 dB/m 为 S3(重度肝脂肪变)。

4. 统计学方法:采用 SPSS 17.0 统计学软件进行统计分析。对连续性变量采用 Kolmogorov-Smirnov 检验测试是否服从正态分布,服从正态分布采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示;不符合正态分布采用中位数及四分位间距[M(IQR)]表示。计数资料用率或构成比(%)表示。率的比较采用 χ^2 检验或 Fisher's 精确检验。危险因素分析采用 Logistic 回归分析,并计算 95% 置信区间(confidence interval,CI),以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般情况:本次前瞻性纳入诊断为 T2DM 合并 NAFLD 的住院患者共 198 例,其中 21 例 LSM 测定失败,6 例血清检测不完整,共 171 例(86.4%)患者纳入分析。患者一般情况、生化指标、纤维化及脂肪变情况见表 1。

2. CAP 值及 LSM 值分析:所有患者的 CAP 值为 315.2 ± 42.5 dB/m,不同肝脂肪变等级的 CAP 值分别为:S0: 187.8 ± 22.1 dB/m;S1: 251.4 ± 6.1 dB/m;S2: 277.4 ± 9.1 dB/m;S3: 335.6 ± 27.0 dB/m。所有患者的 LSM 值为中位数为 6.8 kPa,IQR 为 5.1~9.0 kPa,不同肝脂肪变等级的 LSM 值分别为:S0:中

表 1 171 例 T2DM 合并 NAFLD 患者的一般情况 [n(%), M(IQR)]

指标	结果
性别	
男性	103 (60.2)
女性	68 (39.8)
年龄(岁)	51.0 (42.0 ~ 59.0)
BMI(kg/m ²)	
体重过低(<18.5)	1 (0.6)
正常体重(18.5 ~ 23.9)	40 (23.4)
超重(24.0 ~ 27.9)	68 (39.8)
肥胖(≥28.0)	62 (36.3)
血压	
正常血压	88 (51.5)
高血压 1 级	70 (40.9)
高血压 2 级	10 (5.8)
高血压 3 级	3 (1.8)
ALT(U/L)	38.0 (22.0 ~ 72.0)
AST(U/L)	23.0 (16.0 ~ 41.0)
GGT(U/L)	43.0 (27.0 ~ 79.0)
ALP(U/L)	89.0 (71.0 ~ 113.0)
TBIL(μmol/L)	14.1 (11.6 ~ 16.6)
TG(mmol/L)	2.06 (1.30 ~ 3.05)
CHOL(mmol/L)	4.57 (3.92 ~ 5.36)
ALB(g/L)	44.1 (42.2 ~ 46.4)
HbA1c	8.7 (7.3 ~ 10.2)
肝纤维化程度	
F0 ~ F1	92 (53.8)
F2	28 (16.4)
F3	21 (12.3)
F4	30 (17.5)
肝脂肪变程度	
S0	5 (2.9)
S1	7 (4.1)
S2	37 (21.6)
S3	122 (71.3)

位数为 3.6kPa, IQR 为 2.8 ~ 3.7kPa; S1: 中位数为 4.6kPa, IQR 为 4.2 ~ 5.6kPa; S2: 中位数为 5.3kPa, IQR 为 4.2 ~ 6.2kPa; S3: 中位数为 7.7kPa, IQR 为 6.0 ~ 10.1kPa。

171 例患者中,有 4.1% (7/171) 患者有轻度脂肪变性,有 21.6% (37/171) 患者有中度脂肪变性,有 71.3% (122/171) 患者重度脂肪变性。有 28.7% (49/171) 患者存在显著肝纤维化 (F2 ~ F3, 7.0 ~ 10.2kPa), 有 17.5% (30/171) 患者 LSM 值提示肝硬化 (F4, ≥10.3kPa)。与没有或轻中度脂肪变性 (S0 ~ S2) 患者比较,重度脂肪变性 (S4) 患者中显著肝纤维化 (LSM: 7.0 ~ 10.2kPa) 比例及肝硬化 (LSM ≥10.3kPa) 比例均更高,差异有统计学意义,详见表 2。

表 2 不同肝脂肪变性程度患者肝纤维化程度比较 [n(%)]

肝纤维化程度	S0 ~ S2 (n=49)	S3 (n=122)	χ^2	P
F0 ~ F1	44 (89.8)	48 (39.3)	35.800	0.000
F2 ~ F3	3 (6.1)	46 (37.7)	17.056	0.000
F4	2 (4.1)	28 (23.0)	8.604	0.003

3. 肝纤维化危险因素单因素及多因素 *Logistic* 回归分析: 以 LSM ≥7kPa 与患者年龄、性别、BMI、高血压、ALT、AST、GGT、ALP、TBIL、TG、CHOL、ALB、HbA1c、CAP 做单因素 *Logistic* 回归分析,结果提示高 BMI、高 ALT、高 AST 及高 CAP 值可能是肝纤维化发生的独立危险因素,而患者年龄、性别、血压、GGT、ALP、TBIL、TG、CHOL、ALB、HbA1c 跟肝纤维化没有直接关联。因 AST 与 ALT 存在较强的共线性,故只保留 ALT,以 LSM ≥7kPa 与年龄、性别、BMI、高血压、ALT、GGT、ALP、TBIL、TG、CHOL、ALB、HbA1c、CAP 做多因素 *Logistic* 回归分析,结果提示高 ALT 和高 CAP 值可能是肝纤维化发生的独立危险因素,详见表 3。

表 3 肝纤维化危险因素单因素及多因素 *Logistic* 回归分析

特征	单因素 <i>Logistic</i> 回归			多因素 <i>Logistic</i> 回归		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
年龄	0.988	0.964 ~ 1.012	0.320			
男性	0.766	0.420 ~ 1.434	0.418			
BMI	1.129	1.043 ~ 1.222	0.003			
高血压	1.449	0.924 ~ 2.273	0.106			
ALT	1.012	1.005 ~ 1.018	0.001	1.010	1.004 ~ 1.017	0.001
AST	1.056	1.033 ~ 1.078	0.000			
GGT	1.002	0.999 ~ 1.005	0.154			
ALP	1.008	0.999 ~ 1.016	0.072			
TBIL	1.020	0.975 ~ 1.068	0.387			
TG	1.016	0.932 ~ 1.107	0.723			
CHOL	1.112	0.883 ~ 1.399	0.367			
ALB	0.985	0.909 ~ 1.067	0.709			
HbA1c	1.110	0.944 ~ 1.305	0.207			
CAP	1.026	1.016 ~ 1.036	0.000	1.026	1.015 ~ 1.037	0.000

讨 论

既往研究认为,肝脏脂肪变性是由于 T2DM 和肥胖患者存在胰岛素抵抗造成的^[2]。但一些研究表明,在很多病例里,脂肪变性先于血糖升高及代谢综合征发生^[3,4]。因此,非酒精性脂肪性肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 和 T2DM 之间可能存在一种双向的因果关系^[5,6]。NAFLD 患者有较高比率会发展为非酒精性脂肪性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis, NASH), 进一步发展为肝硬化。目前多数医生和患者对于影响患者生命和生活质量的糖尿病的

并发症越来越重视,但是既往更多关注心血管等方面的问题,肝脏作为一个新的靶器官受到了越来越多的关注。随着现代人的饮食习惯和生活方式的改变,肥胖的群体日益庞大,越来越多的糖尿病患者出现肝酶(ALT/AST)升高,而肝脏超声检查也会发现不同程度的脂肪变性。

随着治疗慢性丙型肝炎病毒(HCV)感染和控制慢性乙型肝炎病毒(HBV)复制的有效药物的不断开发,由于肝炎病毒感染引起的肝硬化的比率正逐年降低。而T2DM的发生率呈逐年增加趋势,全世界预计在2030年达到7.7%,在T2DM患者中NAFLD的发生率很高,达到近60%,脂肪变性引起的肝硬化比率将越来越高^[7,8]。NASH患者患肝细胞癌的风险很高,估计达0.3%/年,所以早期诊断和分期筛选十分重要^[9]。

在大多数病例里,脂肪变性是发展成为NASH的第一步。笔者利用FibroScan的CAP这一非侵入性的工具对患者肝脏脂肪变性分级评估。研究证实CAP在鉴别中重度肝脂肪变有较高的敏感度和特异性,在鉴别中度肝脂肪变时的准确性达到93%,而鉴别重度肝脂肪变的准确性为94%^[10]。本研究中有97.1%的患者有脂肪变性,其中中度和重度的病例有93.0%。

T2DM合并NAFLD的患者,如果疑似为NASH,应建议行肝脏组织活检。但由于糖尿病的发生率很高,常规开展肝活检很难实现,TE被越来越多的作为肝活检的替代方法应用于肝纤维化的评估。TE技术最早被用于评估丙肝患者的肝脏纤维化,后来逐步应用于慢性乙肝患者和NAFLD患者,作为评估肝脏纤维化,尤其是对中重度肝纤维化的鉴别的一个可靠性指标。非侵入性、快速简便、可重复、价格便宜、可多中心检测是TE技术的优点。该技术最大的缺点是测量的有效性问题,只使用M探针的情况下,只有85%的测量有效^[11]。如果使用M和XL探针,可以有多达93%的患者有效测量^[12]。本研究中有有效测量为89.4%,测量失败的患者多数为超重或肥胖患者。T2DM患者由于大多数要进行定期体检,可以更容易进行肝脏疾病的筛查。本研究中,通过TE检测LSM值,提示有28.7%患者存在显著肝纤维化(7.0~10.2kPa),有17.5%患者有肝硬化(≥ 10.3 kPa),一共有46.2%患者可能有较为严重的肝脏纤维化改变。

目前,肝纤维化分级的LSM界值尚无统一标准。

评估显著纤维化的界值,有7.0kPa、8.0kPa和7.6kPa等标准^[13,14]。评估丙肝患者肝硬化的界值,有12.5kPa和14.0kPa,评估乙肝患者肝硬化的界值,有12.5kPa和13.4kPa,对酒精性脂肪性肝炎(ASH)患者,建议的界值是22.4kPa^[15~17]。有研究提出7.0kPa较低,建议用 > 8.0 kPa作为判断显著肝纤维化的标准值,使用 > 8.0 kPa预测糖尿病患者肝纤维化程度,发现有17.2%的患者存在显著肝纤维化^[1,13]。本研究中,如果使用8.0kPa作为界值,显著肝纤维化患者的比例将变成34.5%(59/171)。不管采用哪个标准,可以明确的是,T2DM合并NAFLD的患者中显著肝纤维化的比例均较高。肝功能检测可以做为T2DM合并NAFLD的患者常规检查项目,转氨酶的升高常常预示着炎症的存在,可能为NASH,需排除病毒感染因素。

使用FibroScan的TE技术完成LSM及CAP测定简便而快速,重度肝脏脂肪变性提示肝脏显著纤维化的可能性明显增加^[13]。本研究中,与没有或轻中度脂肪变性(S0~S2)患者比较,重度脂肪变性(S4)患者中显著肝纤维化(LSM:7.0~10.2kPa)比例及肝硬化(LSM ≥ 10.3 kPa)比例均更高,也证明了这一点。但是,在轻中度脂肪变性患者中也有显著肝纤维化及肝硬化病例,因此,利用LSM评估糖尿病患者的肝纤维化程度应应用于全体人群,而不局限于重度脂肪变性患者。

本研究发现,高ALT和高CAP值可能是T2DM合并NAFLD的患者肝纤维化发生的独立危险因素,通过检测转氨酶及CAP可以评估患者发生肝纤维化的风险。年龄、性别、血压等因素未发现与肝纤维化的发生有直接关联。本研究通过无创技术TE,测量LSM和CAP值,发现T2DM合并NAFLD的患者中,97.1%有不同程度的脂肪变性,46.2%有显著的肝纤维化。因此,LSM检测应该作为T2DM合并NAFLD的患者的常规检查,尤其是对于有转氨酶升高或者CAP值较高的患者,LSM应作为重要评估指标。肝纤维化分级的LSM界值尚待进一步研究确定,但 > 7.0 kPa提示患者有较为明显的肝脏损害,必要时可选择行肝组织活检明确诊断。本研究的不足之处是没有用肝脏组织活检等方法对肝纤维化进行评估,来确定肝纤维化的程度。另外,也不能完全排除排除有无其他可能引起肝脏损害的疾病存在。

总之,利用FibroScan的TE技术,通过CAP定量检测肝脂肪变性程度,通过测量LSM反映肝纤维化

程度,可以有效地对 T2DM 合并 NAFLD 的患者脂肪肝变、肝脏纤维化进行筛查和评估,具有较好的临床应用价值。

参考文献

- Wong VW, Vergniol J, Wong GL, *et al.* Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatology*(Baltimore, Md.),2010,51(2):454-462
- Ballestri S,Nascimbeni F,Romagnoli D. The independent predictors of non-alcoholic steatohepatitis and its individual histological features: Insulin resistance, serum uric acid, metabolic syndrome, alanine aminotransferase and serum total cholesterol are a clue to pathogenesis and candidate targets for treatment[J]. *Hepatol Res*, 2016,46(11):1074-1087
- Zhang Y,Zhang T,Zhang C, *et al.* Identification of reciprocal causality between non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome by a simplified Bayesian network in a Chinese population[J]. *BMJ Open*,2015,5(9):e008204
- Ballestri S,Zona S,Targher G, *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome Evidence from a systematic review and meta-analysis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*,2016,31(5):936-944
- Loria P,Lonardo A. Liver and diabetes A vicious circle[J]. *Hepatol Res*,2013,43(1):51-64
- Ballestri S,Nascimbeni F,Romagnoli D, *et al.* Type 2 Diabetes in non-alcoholic fatty liver disease and hepatitis C virus infection-liver: the "musketeer" in the spotlight[J]. *Int J Mol Sci*,2016,17(3):355
- Shaw JE,Sicree RA. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030[J]. *Diabetes Res Clin Pract*,2010,87(1):4-14
- Forlani G,Giorda C,Manti R, *et al.* The burden of NAFLD and its characteristics in a nationwide population with type 2 diabetes[J]. *J Diabetes Res*, 2016,2016:2931985
- Noureddin M. Nonalcoholic fatty liver disease, diabetes, obesity, and hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Liver Disease*,2015,19(2):361-379
- Karlas T,Petroff D,Garnov N, *et al.* Non-invasive assessment of hepatic steatosis in patients with NAFLD using controlled attenuation parameter and 1H-MR spectroscopy[J]. *PLoS One*, 2014,9(3):e91987
- Sirli R,Sporea I,Bota S. Factors influencing reliability of liver stiffness measurements using transient elastography(M-probe)-monocentric experience[J]. *Eur J Radiol*,2013,82(8):e313-6
- Sporea I,Sirli R,Mare R, *et al.* Feasibility of transient elastography with M and XL probes in real life[J]. *Med Ultrasonograph*,2016,18(1):7-10
- Koehler EM,Plompen EP,Schouten JN, *et al.* Presence of diabetes mellitus and steatosis is associated with liver stiffness in a general population: the Rotterdam study[J]. *Hepatology* (Baltimore, Md.), 2016,63(1):138-147
- Mikolasevic I,Orlic L,Franjic N, *et al.* Transient elastography(FibroScan®) with controlled attenuation parameter in the assessment of liver steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease-where do we stand? [J]. *World J Gastroenterol*, 2016,22(32):7236-7251
- Castéra L,Vergniol J,Foucher J, *et al.* Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C[J]. *Gastroenterology*,2005,128(2):343-350
- Friedrich-Rust M,Ong MF,Martens S, *et al.* Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a Meta-analysis[J]. *Gastroenterology*,2008,134(4):960-974
- Chon YE,Choi EH,Song KJ, *et al.* Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B: a meta-analysis[J]. *PLoS One*,2012,7(9):e44930
(收稿日期:2018-09-04)
(修回日期:2018-09-21)
- Huang BS,Seow KM,Tsui KH, *et al.* Fertility outcome of infertile women with adenomyosis treated with the combination of a conservative microsurgical technique and GnRH agonist: long-term follow-up in a series of nine patients[J]. *Taiwanese J Obstetr Gynecology*,2012,51(2):212-216
- Younes G,Tulandi T. Effects of adenomyosis on in vitro fertilization treatment outcomes: a meta-analysis[J]. *Fertil Steril*,2017,108(3):483
- Kishi Y,Shimada K,Fujii T, *et al.* Phenotypic characterization of adenomyosis occurring at the inner and outer myometrium[J]. *PLoS One*, 2017,12(12):e0189522
- 杨帆. 宫内孕激素缓释系统辅助病灶切除对子宫腺肌病患者雌孕激素受体表达的影响[J]. *医学研究杂志*,2017,46(7):163-167
- 王小霞,康佳丽,邵雪飞,等. GnRHa 对子宫腺肌病在位内膜细胞凋亡及 VEGF 分泌的影响[J]. *细胞与分子免疫学杂志*,2012,28(1):72-75
(收稿日期:2018-09-25)
(修回日期:2018-09-30)
- Maheshwari A,Gurunath S,Fatima F, *et al.* Adenomyosis and subfertility: a systematic review of prevalence, diagnosis, treatment and fertility outcomes[J]. *Human Reprod Update*,2012,18(4):374-392
- de Bruijn AM,Smink M,Wijk H, *et al.* Uterine artery embolization for symptomatic adenomyosis: 7-year clinical follow-up using UFS-Qol questionnaire[J]. *Cardiovas Intervent Radiol*,2017,40(9):1344-1350
- Vercellini P,Crosignani PG,Abbiati A, *et al.* The effect of surgery for symptomatic endometriosis: the other side of the story[J]. *Hum Reprod Update*,2009,15(2):177-188
- Tsui KH,Lee WL,Chen CY, *et al.* Medical treatment for adenomyosis and/or adenomyoma[J]. *Taiwanese J Obstetr Gynecol*, 2014,53(4):459-465
- 刘露,孔东丽,郭红燕. 子宫腺肌病的保守性手术治疗[J]. *实用妇产科杂志*,2018,34(6):430-433
- Ugumadu AHN,Bower D,Ho KH. Tamoxifen induced adenomyosis and adenomyomatous endometrial polyp[J]. *BJOG Int J Obstetr Gynaecol*, 2010,100(4):386-388

(上接第 151 页)