

# 代谢功能障碍相关脂肪性肝病非侵入性 诊断研究进展



王子谦, 王士旭, 刘艺行, 王朝阳

河南大学淮河医院普外科 (河南开封 475000)

**【摘要】** 代谢功能障碍相关脂肪性肝病 (metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, MASLD) 按病程阶段主要包括单纯性肝脂肪变性, 及在此基础上发展的代谢功能障碍相关性脂肪性肝炎 (metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH) 以及后续的肝纤维化、肝硬化和肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC)。MASLD 全球患病率近 30%, 造成了极大的疾病负担, 早诊断早治疗至关重要。肝活检仍然是 MASLD 脂肪变性的金标准, 但费用较高, 存在内出血、感染等风险, 并不适合大规模临床应用。目前随着分子生物学、基因组学和机器学习的进步, 越来越多的无创性监测手段应用于临床, 且基于无创手段的预测模型取得了很好的临床效果。本文主要从影像学 and 生物标志物两方面入手, 对 MASLD 无创诊断的相关进展进行综述。

**【关键词】** 代谢功能障碍相关脂肪性肝病; 代谢功能障碍相关性脂肪性肝炎; 肝脂肪变性; 肝纤维化; 血清标志物; 诊断

## Advances in non-invasive diagnosis of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease

WANG Ziqian, WANG Shixu, LIU Yihang, WANG Chaoyang

Department of General Surgery, Huaihe Hospital of Henan University, Kaifeng 475000, Henan Province, China

Corresponding author: Wang Chaoyang, Email: wangchaoyang10475@163.com

**【Abstract】** Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MASLD) mainly includes simple hepatic steatosis, and on the basis of this, metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH) and subsequent liver fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC). The global prevalence of MASLD is nearly 30%, causing a significant disease burden. Early diagnosis and treatment are important. Liver biopsy remains the gold standard for diagnosing hepatic steatosis in MASLD, but it is costly and carries risks such as internal bleeding and infection, making it unsuitable for large-scale clinical application. With advancements in molecular biology, genomics, and machine learning, an increasing number of non-invasive monitoring methods are being applied in clinical practice, and predictive models based on these non-invasive methods have achieved good clinical outcomes. This paper reviews the recent advances in non-invasive MASLD diagnosis, mainly focusing on imaging and biomarkers.

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202403035

基金项目: 河南省科技攻关项目 (202102310105)

通信作者: 王朝阳, 副主任医师, 硕士研究生导师, Email: wangchaoyang10475@163.com

**【Keywords】** Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis; Hepatic steatosis; Liver fibrosis; Serum biomarker; Diagnosis

代谢功能障碍相关脂肪性肝病 (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD), 既往称为非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)。MASLD 是全球最常见的慢性肝病, 估计全球患病率为 30%, 且患病率持续攀升, 伴有低龄化趋势<sup>[1]</sup>, 推荐的成人 MASLD 阳性诊断标准是通过成像、活检或血清标志物检测到肝脂肪变性, 以及以下 5 项中的至少 1 项: ① BMI  $\geq 25 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$  (亚洲人  $\geq 23 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ ) 或男性腰围  $> 94 \text{ cm}$ , 女性腰围  $> 80 \text{ cm}$ , 或种族校正 (中国人群  $> 90 \text{ cm}$ ); ②空腹血糖  $\geq 100 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$  ( $\geq 5.6 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) 或口服葡萄糖耐量试验  $\geq 140 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$  ( $\geq 7.8 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) 或糖化血红蛋白  $\geq 5.7\%$  或 T2DM 或正在治疗 T2DM; ③血压  $\geq 130/85 \text{ mmHg}$  或降压药治疗中; ④血浆 TG  $\geq 1.7 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  或降脂药物治疗中; ⑤男性 HDL  $\leq 1.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 女性 HDL  $\leq 1.3 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  或降脂药物治疗<sup>[2]</sup>。

MASLD 是由多种因素引起的临床综合征, 主要特征是肝脏中脂肪的异常积累。最初的发生与胰岛素抵抗密切相关, 胰岛素抵抗导致脂肪代谢紊乱, 使得脂肪酸在肝脏中过量堆积, 形成单纯性脂肪肝。随着病情的发展, 持续的脂肪积累可诱发氧化应激和炎症反应形成代谢功能障碍相关性脂肪性肝炎 (metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH), 最终可能导致肝细胞损伤和纤维化, 严重时可进展为肝硬化甚至肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC)。MASLD 按病程划分主要包括单纯性肝脂肪变性、MASH、肝纤维化、肝硬化和 HCC 五个阶段。由于多系统代谢紊乱的肝脏表现, 导致 MASLD 伴发心血管疾病、2 型糖尿病、HCC 等疾病风险明显增加。因此, 早发现、早诊断、早治疗是延缓 MASLD 进展及减少严重并发症的重要手段, 目前其诊断金标准是活检, 但活检存在抽样误差、高成本、侵入性等缺点, 非入侵检查仍然是当前主流的诊断方法。本文对 MASLD 疾病不同阶段的无创诊断进行综述, 以便临床个体化选用不同诊断方法确定 MASLD 的脂肪变性。

## 1 单纯肝脂肪变性的诊断

### 1.1 影像学诊断

B 超因其使用方便、成本低而被广泛应用于疑似 MASLD 患者脂肪变性的一线方法, 并根据现行指南提出作为筛查试验方法。但是在轻度脂肪变性 (脂肪含量  $> 5\%$ ) 的情况下, B 超的敏感度较差, 只有 60.9%~65.0%, 敏感度随着脂肪变性程度的增加而增加, 对于中重度脂肪肝 ( $> 20\% \sim 30\%$  脂肪变性) 其总体敏感度和特异度分别为 84.8% 和 93.6%<sup>[3]</sup>。B 超的另一缺点是无法诊断炎症和纤维化, 无法区分单纯肝脂肪变性和 MASH, 而且它依赖于检查者的主观印象且无法量化肝脏脂肪, 腹部气体或肥胖也可能降低 B 超的适用性<sup>[4]</sup>。因此 B 超在诊断 MASLD 中作为一种无创、便捷的初步筛查工具, 能够识别单纯脂肪变性, 但在量化和分期方面有一定局限性。

受控衰减参数 (controlled attenuation parameter, CAP) 是使用带有振动控制弹性成像的超声技术来测量肝脏脂肪变性引起的超声衰减程度, 进而转化成一种反相射频信号参数。一项纳入 19 项研究包括 2 735 例患者的 Meta 分析发现, 轻度脂肪变性 ( $S > 0$ ) 的 CAP 最佳临界值为  $248 \text{ dB} \cdot \text{m}^{-1}$ ; 显著脂肪变性 ( $S > 1$ ) 临界值为  $268 \text{ dB} \cdot \text{m}^{-1}$ ; 严重脂肪变性 ( $S > 2$ ) 的临界值为  $280 (268 \sim 294) \text{ dB} \cdot \text{m}^{-1}$ <sup>[5]</sup>。Cai 等研究显示, CAP 在检测脂肪变性  $\geq S1$  级时具有较高的诊断准确性, 平均阈值为  $272 \text{ dB} \cdot \text{m}^{-1}$ , 受试者工作特征 (receiver operating characteristics, ROC) 曲线下面积 (area under curve, AUC) 为 0.90, 但是随着脂肪变性分级的进展, 准确性降低, 脂肪变性分级  $\geq S2$  和  $\geq S3$  的 AUC 分别为 0.83 和 0.79, 而对于 BMI  $\geq 28 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$  患者的准确率比较低<sup>[6]</sup>。根据皮肤到肝包膜距离而选择的 M 和 XL 探针可以解决这个问题, 在体重超重和肥胖 I 级 (BMI  $\leq 35 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ )、腰围  $\leq 117 \text{ cm}$  的人群中, M 探针鉴别纤维化和脂肪变性的适用性和准确性较好, XL 探针在 II-III 级肥胖

(BMI > 35 kg · m<sup>-2</sup>) 中效果比较好<sup>[7]</sup>。与传统的超声相比, CAP 提供了更高的定量准确性, 可快速评估脂肪变性。此外, CAP 已被证明能够在不受纤维化或肝硬化影响的情况下区分不同的脂肪变性等级<sup>[8]</sup>。

磁共振成像质子密度脂肪分数 (magnetic resonance imaging-derived proton density fat fraction, MRI-PDFF) 是一种定量成像生物标志物, 能够精确地定量评估肝脏脂肪, 在鉴别 0 级和 1 级或更高级别脂肪变性时, 其 AUC 为 0.961, 敏感度为 84%<sup>[9]</sup>。MRI-PDFF 值的降低与肝脂肪变性和其他组织学特征 (纤维化、球囊变性和小叶炎症) 的改善密切相关, 且 MRI-PDFF 与肝脏疾病风险 (肝恶性肿瘤、酒精性肝病、肝纤维化和肝硬化) 存在显著正遗传相关<sup>[10]</sup>。Tang 等的研究表明, 连续性脂肪变性评分与 MRI-PDFF 之间存在较强的相关性, MRI-PDFF 阈值为 6.4% 时, 可用于区分 0 级 (5% 的肝细胞) 和 ≥ 1 级脂肪变性 (≥ 5% 的肝细胞), 其敏感度和特异度分别为 86% 和 83%<sup>[9]</sup>。Loomba 等开展的一项多中心研究中, 78 名成年患者被分为奥贝胆酸或安慰剂组, 以组织学为参考, 在 72 周时通过 MRI-PDFF 评估脂肪变性, MRI-PDFF 被

证明可以准确地分类肝脂肪变性的分级和变化<sup>[11]</sup>。尽管在非侵入性成像技术中, MRI-PDFF 对于肝脂肪变性的诊断准确率最高, 但其成本较高, 需使用特殊设备并专业培训, 应用仍局限于研究。

计算机断层扫描 (computed tomography, CT) 可以快速获取数据, 且比 MRI 扫描成本更低。通过利用非增强 CT 扫描肝脏和脾脏之间的衰减差, 获得的多种 CT 参数可用于肝脂肪变性和肝纤维化分期的识别和分级, 敏感度和特异度高达 94% 和 92%<sup>[12]</sup>, 但对轻度脂肪变性的敏感度较低 (29.5%), AUC 为 0.662; 中度脂肪变性的敏感度为 91.4%, AUC 为 0.866<sup>[13]</sup>。相较于中度脂肪变性, CT 扫描对诊断轻度脂肪变性的可靠性不足, 二者 AUC 分别为 0.93 和 0.74<sup>[14]</sup>。在过去的 10 年中, 双能 CT 广泛应用于肝脂肪变性临床研究中, 其可准确量化脂肪含量, 较传统的 CT 成像更有前景, 但对于双能 CT 在定量评估肝脏脂肪变性方面是否优于常规单能 CT 尚存争议<sup>[15]</sup>。CT 在诊断 MASLD 中能够准确评估肝脏脂肪含量和分布, 但因辐射暴露和高成本限制了其常规应用。单纯脂肪变性影像学诊断的应用场景及优劣势汇总见表 1。

表 1 单纯脂肪变性影像学诊断的应用场景及优劣势

Table 1. Application scenarios and advantages and disadvantages of imaging diagnosis of simple steatosis

检查名称	适用场景	优势	不足
B超 <sup>[3]</sup>	临床初筛: B超可作为初步筛查肝脂肪变的工具 随访观察: 定期进行B超检查有助于监测病情变化, 及时调整治疗方案	检查价格低廉, 设备广泛普及; 实时成像, 可动态观察肝脏情况	当轻度脂肪变性时, B超诊断的灵敏度可能降低, 且结果可能受到医生经验和主观判断的影响, 难以给出脂肪变性的具体定量数值
CAP <sup>[7]</sup>	定量评估: CAP值能准确反映肝脏脂肪病变的程度, 与肝脏组织病理学分期具有高度一致性	不受纤维化或肝硬化影响的情况下区分不同的脂肪变性等级	受到患者体型、肝脏位置、皮下脂肪厚度等多种因素的影响, 并且需要特定的仪器设备和技术支持
MRI-PDFF <sup>[9]</sup>	新药临床试验: 监测治疗前后患者的MRI-PDFF值变化, 可以客观评价药物的疗效和安全性	具有较高的图像分辨率和软组织对比度, 能更清晰地显示肝脏结构和脂肪含量变化。检测过程稳定可靠, 结果可重复性好	成本较高, 需使用特殊设备并专业培训, 应用仍局限于研究
CT <sup>[12]</sup>	辅助诊断: 能清晰地显示肝脏密度变化, 还能观察肝内血管阴影的改变, 进一步增强诊断的准确性	空间分辨率高, 操作简便, 无需长时间等待, 且检查过程相对快速	辐射暴露和高成本限制了常规应用

注: CAP.受控衰减参数 (controlled attenuation parameter); MRI-PDFF.磁共振成像质子密度脂肪分数 (magnetic resonance imaging-derived proton density fat fraction); CT.计算机断层扫描 (computed tomography)。

## 1.2 血清标志物评分

脂肪肝指数 (fatty liver index, FLI) 包括四个变量: BMI、腰围 (WC)、甘油三酯和  $\gamma$ -谷氨酰转氨酶 (GGT)。FLI  $\geq 60$  即诊断为脂肪变性,  $< 30$  则排除诊断。在日本的一项 6 927 人的研究中, FLI 诊断脂肪变性的 AUC 为 0.884, 但敏感度仅为 28.2%, 在晚期纤维化高危人群中 FLI 的敏感度高达 83.3%<sup>[16]</sup>。Mertens 等研究结果类似, 其 AUC 为 0.83[95%CI (0.74, 0.91)], 但用于判定 (FLI  $\geq 60$ ) 的常规截断值敏感度和特异度较低, 分别为 0.62 和 0.78<sup>[17]</sup>。肝脂肪变性指数 (hepatic steatosis index, HSI) 是由谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST)、BMI 组成, HSI 评分对脂肪变性 (AUC=0.814) 的筛查优于 NAFLD (AUC=0.803)<sup>[18]</sup>。HSI 在 T2DM 患者代谢性脂肪病变筛查的效果较好, 敏感度和特异度分别为 89.55% 和 95.24%<sup>[19]</sup>。SteatoTest 是一个包含更多具体参数的指标, 用于诊断脂肪变性。除了 BMI、胆固醇、甘油三酯和血糖外, 它还结合了六种 FibroTest 元素 ( $\alpha 2$ -巨球蛋白、触珠蛋白、载脂蛋白 A1、GGT、总胆红素和 ALT), 且对性别和年龄进行了调整, 但它对肝活检证实的肝脂肪变性的预测准确度中等 (AUC=0.77)<sup>[20]</sup>。而在严重肥胖的个体中诊断  $> S0$  脂肪变性时具有较高的敏感度 (89.7%), 但在诊断  $> S1$  时敏感度只有 38.4%<sup>[21]</sup>。在 Zelber-Sagi 等研究中,

SteatoTest 和 FLI 高度相关, 诊断脂肪肝的  $\kappa$  值达到了 0.73<sup>[22]</sup>。但它们无法区分不同程度的脂肪变性且成本较高, 未被广泛使用。目前单纯脂肪变性的无创诊断性能评价汇总见表 2。

## 2 MASH 的诊断

### 2.1 生物标志物

目前研究较多的预测 MASH 生物标志物是细胞角蛋白 18 (CK-18)。CK-18 是肝脏中主要的中间丝蛋白, 其可溶性部分在细胞死亡过程中被释放到细胞外。全长 CK-18 可被 caspase-6、caspase-3 和 caspase-7 切割, 分别产生约 30kDa 和 45kDa 的片段。30kDa 片段可以用一种特异度抗体 (M30) 检测, 而另一种抗体 (M65) 可以检测全长和片段形式<sup>[24]</sup>。Zhang 等研究表明, CK-18 的 M30 对于 MASH 的 AUC 为 0.750 (0.714~0.787), 敏感度 (55%) 和阳性预测值 PPV (59%) 均不理想<sup>[25]</sup>。CK-18 对 MASLD 患者炎症诊断中的准确性研究发现, M30 和 M65 的诊断效果不太理想 (敏感度: 49.23% vs. 38.46%; 特异度: 85.71% vs. 94.20%)<sup>[26]</sup>。因此, 尽管 CK-18 特异度相对较高, 但其较低敏感度水平严重限制了其在筛查 MASH 方面的应用。但 CK-18 与其他方式联合使用, 可大幅提高 MASH 患者识别的诊断性能。Alhinai 等将 CAP+CK-18 联合使用, 其诊断 MASH 的准确率为 82%, 而

表2 单纯脂肪变性的无创诊断性能

Table 2. Non-invasive diagnostic performance of simple steatosis

检查名称	对比标准	截断值	AUC	敏感度	特异度	PPV	NPV
B超 <sup>[4]</sup>	活检	-	0.93	84.8%	93.6%	-	-
CAP <sup>[23]</sup>	活检	302 dB · m <sup>-1</sup> (S1)	0.87	80%	83%	97%	37%
		331 dB · m <sup>-1</sup> (S2)	0.77	70%	76%	84%	58%
		337 dB · m <sup>-1</sup> (S3)	0.70	72%	63%	52%	80%
MRI-PDFF <sup>[9]</sup>	活检	6.9% (S1)	0.96	84%	83%	99%	28%
		16.4% (S2)	0.95	73%	91%	89%	77%
		23.5% (S3)	0.92	64%	93%	64%	93%
CT <sup>[12]</sup>	-	$\leq 38.5$ HU	0.97	94%	92%	41%	99%
FLI <sup>[16]</sup>	超声	$> 60$	0.88	28%	98%	88%	78%
		$< 30$	0.88	69%	87%	68%	88%
HSI <sup>[18]</sup>	-	37.85	0.81	81%	69%	55%	89%
SteatoTest <sup>[21]</sup>	活检	0.38	0.72	90%	45%	91%	41%

注: AUC. 受试者曲线下面积; PPV. 阳性预测值; NPV. 阴性预测值。

CAP 单独诊断 MASLD 的准确率为 76%<sup>[27]</sup>。Huang 等将 CK-18 联合尿酸预测 MASH 疾病严重程度, F1 的敏感度和特异度分别为 60.9% 和 64.2%, F2 的敏感度和特异度分别为 96.4% 和 28.6%, F3-4 的敏感度和特异度分别为 97.1% 和 54.1%<sup>[28]</sup>。此外, 成纤维细胞生长因子 12 (FGF12) 和 CK-18 联合检测的敏感度和特异度均高于 90%<sup>[29]</sup>。

## 2.2 血清标志物评分

除 CK-18 外, 还可通过临床标志物评分来进行诊断。结合 AST、年龄、BMI 和 13- 羟基十八烯二烯酸 (13-HODE) 与亚油酸 (LA) 比值的 OXNASH 评分与 MASH 的组织学特征相关, 在截断值为 54.6 时, 诊断 MASH 的敏感度和特异度分别为 84%、63%<sup>[30]</sup>。Zhang 等研究发现, 较单独使用 LPA (AUC=0.67) 预测 MASH, LPA 在联合 ALT 和 AST 之后, 可显著增加预测的准确性 (AUC=0.83), 表明 LPA、ALT 和 AST 的联合使用可能有助于预测 MASH<sup>[31]</sup>。一项 Meta 分析评估了血清 miRNA 谱诊断 MASH, 以及样本量最大的三种 miRNA (miR-34a、miR-122 和 miR-99a) 作为总 MASLD 的血清学生物标志物的诊断效果, 结果发现血清 miRNA 对 MASH 的诊断效果优于对 MASLD 的诊断效果, 且在区分 MASH 和单纯脂肪变性方面具有较高的准确性, 其中 miR-34a 的异质性最低, 效果最稳定<sup>[32]</sup>。一项结合了 miR122、miR192、miR21、ALT 和 CK-18-Asp396 的组合评分对 MASH 的评估显示出较高的敏感度 (91%) 和特异度 (83%)<sup>[33]</sup>。

## 2.3 机器学习模型

随着机器学习在临床医学的应用, 各种模型与算法预测 MASH 也取得了一定进展。Li 等研究表明其构建的神经网络 LEARN 算法在训练组 [AUC=0.81 (0.77, 0.84)] 和验证组 [AUC=0.80 (0.73, 0.87)] 中均表现出良好的识别 MASH 能力<sup>[34]</sup>。Suárez 等通过传统机器学习的 5 种模型对 215 名活检确诊的 MASH 患者进行训练, 最终 eXtreme Gradient Booster (XGB) 模型对 MASH 的诊断效果最好, 敏感度和准确率分别达到了 95% 和 95.30%, 且高密度脂蛋白胆固醇、全身性动脉高血压和 TG 在模型中所占权重最高, 是 MASH 患者肝纤维化进展的最重要危险因素<sup>[35]</sup>。

单纯性脂肪变性与 MASH 的临床鉴别有助于对预后不同的患者亚组进行风险分层。血清

生物标志物和评分在过去几年中得到了验证评估, 而在影像学领域, MASH 诊断没有显著进展。机器学习算法预测 MASH 的方法可能在一个特定的数据集上表现良好, 但其泛化到其他人群或地区时可能表现不佳, 所以尚需大规模验证。

## 3 纤维化的诊断

### 3.1 影像学诊断

瞬时弹性成像 (transient elastography, TE) 无痛、快速, 易于在床边或诊所进行。它可快速、无创地评估各种慢性肝病患者的肝纤维化状况, 同时测量肝脏刚度和 CAP, 可作为诊断和监测晚期肝纤维化的一线诊断工具<sup>[36]</sup>。Garg 等研究发现 TE 可用于病态肥胖患者的晚期肝纤维化和严重肝脂肪变性方面的诊断, 在预测显著纤维化 (F2-4 vs. F0-1) 和晚期纤维化 (F3-4 vs. F0-2) 的 AUC 分别为 0.65 (0.52, 0.77) 和 0.83 (0.72, 0.94)<sup>[37]</sup>。尽管 TE 可以很好的排除晚期纤维化, 但其准确性可能受到肥胖患者和肝炎症状态的影响, 限制了其应用范围。此外, 纤维扫描 XL 探针可用于肥胖患者 (BMI > 30 kg · m<sup>-2</sup>) 的评估, 一项对 992 名肥胖患者使用 XL 探针对纤维化的评估发现, XL 探针的可靠性高 (> 95%), 失败率较低 (3.2%), 克服了 M 探针在极度肥胖患者中无法获得有效读数的局限性<sup>[38]</sup>。

磁共振弹性成像 (magnetic resonance elastography, MRE) 是另一种检测纤维化的非侵入性技术。它结合了磁共振和声波来创建一个可见的弹性地图, 显示肝脏组织的刚性, 通过改进的相位对比法来成像<sup>[39]</sup>。一项包含 9 项研究的 Meta 分析中, 以肝活检结果为参照, 发现 MRE 在检测 MASLD 纤维化方面具有较高的诊断准确性, 诊断轻度 (≥ 1 期)、显著 (≥ 2 期)、晚期纤维化 (≥ 3 期) 和肝硬化的平均 AUC 分别为 0.86 (0.82, 0.90)、0.87 (0.82, 0.93)、0.90 (0.84, 0.94) 和 0.91 (0.76, 0.95), 且不受 BMI 和炎症程度的影响<sup>[40]</sup>。此外, MRE 在各个阶段也显示出较好的效果, 其检测显著纤维化的 AUC 为 0.92 (敏感度 = 79%, 特异度 = 89%), 对于晚期纤维化的 AUC 为 0.92 (敏感度 = 87%, 特异度 = 88%), 对于肝硬化的 AUC 为 0.94 (敏感度 = 88%, 特异度 = 89%)<sup>[41]</sup>。美国肝病研究学会 (American Association for the Study of Liver

Diseases, AASLD) 指南也强调了 MRE 在区分不同程度纤维化中的作用, 并建议将这种成像方式作为诊断 MASLD 合并晚期肝纤维化患者的工具<sup>[42]</sup>。MRE 在 MASLD 诊断中被视为高度精确的方法, 提供详细的组织硬度图像, 尽管其成本较高和可接受性可能受限。

声辐射力脉冲成像 (acoustic radiation force impulse imaging, ARFI) 技术是利用超声发出激励给组织施加压力, 同时产生横向剪切波, 测量并计算出组织内剪切波速度, 从而估算组织的弹性特征。ARFI 技术克服了传统弹性成像对深部组织无法有效施压的局限性, 使 ARFI 技术的应用范围更为广阔, ARFI 技术在操作过程中不依赖操作者的手动施压, 图像具有更好的分辨力, 避免外力带来的伪影, 改善了组织深部的信噪比。Lee 等研究发现, 与显著纤维化 (F0-1 vs. F2-4 的 AUC 仅为 0.657) 相比, ARFI 对晚期纤维化 (F0-3 vs. F4 的 AUC 为 0.92) 具有更好的诊断效果<sup>[43]</sup>。而在 BMI < 42 kg·m<sup>-2</sup> 的肥胖患者中, ARFI 弹性成像能够以较高的准确性预测显著纤维化, 其敏感度为 92.3%, 特异度为 82.6%, AUC 为 0.86, 截断值为 1.32 m·s<sup>-1</sup>, 但 ARFI 在重度肥胖患者中的适用性和准确性有限<sup>[44]</sup>。ARFI 在 MASLD 诊断中是一种新兴技术, 能够提供实时肝脏硬度评估, 但其普及和准确性仍需进一步提高和验证。肝纤维化影像学诊断的应用

场景及优劣势见表 3。

### 3.2 生物标志物评分

血清标志物不能直接测量纤维生成或纤维蛋白溶解, 但通常与纤维化的危险因素相关, 为了提高预测纤维化的准确性, 通常把这些标志物联合使用。

NAFLD 纤维化评分 (NAFLD Fibrosis Score, NFS) 综合了年龄、是否患有糖尿病、BMI、血小板、白蛋白和 AAR (AST 与 ALT 的比值)。Kjaergaard 等研究发现相较于纤维化程度 ≥ F2 (AUC 和敏感度分别为 0.56 和 88%), NFS 对于 ≥ F3 (AUC 和敏感度分别为 0.66 和 94%) 的诊断效果更好<sup>[45]</sup>。Angulo 等通过 NFS 成功预测了 (AUC > 0.8) 的晚期纤维化, 高截断阈值 (>0.676) 可以准确检测晚期纤维化 (PPV=90%), 而较低的截断值 (< -1.455) 可以高精度地排除晚期纤维化 (NPV=93%), 使用该模型, 75% 的患者可以避免活检, 90% 的患者预测正确<sup>[46]</sup>。

FIB-4 评分 (fibrosis 4 score) 用于 MASLD 纤维化评分, 由年龄、AST、ALT 和血小板组成, 已得到良好验证。Park 等研究发现 FIB-4 的 AUC 高于 NFS (0.832 vs. 0.772), 但是 FIB-4 和 NFS 的敏感度、特异度、PPV 和 NPV 在高危组和 MASLD 组间无差异, 因此, FIB-4 在性能上优于 NFS, 其在高危个体中的表现与 MASLD 患者相似<sup>[47]</sup>。Kiyooki 等验证了 FIB-4 在 MASLD 患者纤

表3 肝纤维化影像学诊断的应用场景及优劣势

Table 3. Application scenarios and advantages and disadvantages of imaging diagnosis of liver fibrosis

检查名称	应用场景	优势	不足
TE <sup>[36]</sup>	肝硬化预测: 测量的肝脏硬度值, 可用于预测肝硬化的发生风险	TE技术能提供肝脏硬度的具体数值, 有助于临床医生更准确地评估肝纤维化的程度, 为诊断和治疗决策提供依据	结果受肥胖、肋间隙大小、肝脏炎症、胆汁淤积等多种因素影响
MRE <sup>[39]</sup>	肝纤维化分期: 能较为准确地评估肝纤维化的分期, 为临床制定个性化的治疗方案提供参考	结果受操作者主观因素影响小, 重复性好, 还能结合其他MRI序列 (如T1加权、T2加权等) 对肝脏进行全面的评估, 提高诊断的准确性	设备和检查费用较高并且检查时间较长, 可能增加患者负担
ARFI <sup>[44]</sup>	适用于需要频繁监测肝纤维化进展的患者	能够提供实时肝脏硬度评估, 并且深度可调; 受腹水和皮下脂肪影响小, 适用于特殊患者群体	技术普及程度有限, 相对于TE和MRE, ARFI在临床中的应用仍处于探索阶段

注: TE. 瞬时弹性成像 (transient elastography); MRE. 磁共振弹性成像 (magnetic resonance elastography); ARFI. 声辐射力脉冲成像 (acoustic radiation force impulse imaging)。

维化中的应用，并将其与 Mac-2 结合蛋白糖基化异构体 (M2BPGi) 进行联合，发现两种标志物联合检测的特异度 (77.4%)、PPV (87.9%) 和准确性 (80.6%) 均优于 M2BPGi 和 FIB-4 单独检测<sup>[48]</sup>。FIB-4 指数在 MASLD 诊断中是一种常用且成本效益高的评估工具，提供初步筛查功能，但在年轻患者和老年患者中的预测准确性可能较低。

强化肝纤维化试验 (enhanced liver fibrosis test, ELF) 是一种分析纤维化直接标志物的方法，用于检测细胞外基质成分。ELF 基于三种纤维化生物标志物 (透明质酸、金属蛋白酶 -1 抑制剂和血清 III 型前胶原氨基末端肽) 检测。与 FIB-4 和 NFS 相比，ELF 单独或联合 FIB-4 用于普通人群和高危人群的肝纤维化筛查减少了无效转诊的数量，保障了检测准确性<sup>[45]</sup>。ELF 检测诊断晚期

纤维化的 AUC [0.802 (0.757, 0.847)] 高于 FIB-4 指数的 AUC [0.775 (0.727, 0.823)]，在 9.80 的低临界值下，ELF 试验对  $\geq 3$  期和  $\geq 4$  期纤维化的敏感度分别为 91.1% 和 96.7%<sup>[49]</sup>。Younossi 等研究表明，ELF 检测在识别 MASLD 晚期纤维化风险增加的患者方面表现良好，且结合 FIB-4 可用于临床评估 MASLD 患者是否存在晚期纤维化；ELF 评分  $\geq 7.2$  或 FIB-4 评分  $\geq 0.74$  时，PPV 为 95.1% (91.8%, 98.4%)，敏感度为 92.5% (87.4%, 97.5%)，可以准确地排除晚期纤维化；而当 ELF 评分  $\geq 9.8$  或 FIB-4 评分  $\geq 2.9$  时，PPV 为 95.0% (85.5%, 100%)，特异度为 99.7% (99.1%, 100%)，可用于判断晚期纤维化<sup>[50]</sup>。纤维化的无创诊断性能评价见表 4。

表4 纤维化的无创诊断性能

Table 4. Performance of the non-invasive diagnostic for fibrosis

检查名称	对比标准	截断值	AUC	敏感度	特异度	PPV	NPV
TE <sup>[51]</sup>	-	6.7 kPa (F0)	0.86	66%	84.9%	88%	63%
		8.0 kPa (F0-1)	0.89	83%	84.7%	64%	94%
		9.0 kPa (F0-2)	0.97	96%	85.8%	55%	99%
		11.0 kPa (F0-3)	0.97	100%	89.8%	45%	100%
MRE <sup>[41]</sup>	-	2.65 kPa (F1)	0.82	69%	82%	-	-
		3.14 kPa (F2)	0.92	79%	89%	-	-
		3.53 kPa (F3)	0.92	87%	88%	-	-
		4.45 kPa (F4)	0.94	88%	89%	-	-
AFRI <sup>[43]</sup>	活检	1.35 m · s <sup>-1</sup>	0.66	46%	93%	86%	66%
		1.43 m · s <sup>-1</sup>	0.87	70%	94%	78%	91%
		1.50 m · s <sup>-1</sup>	0.92	75%	91%	46%	97%
NFS <sup>[52]</sup>	活检	-1.51	0.80	64%	66%	85%	37%
FIB-4 <sup>[48]</sup>	活检	1.23	0.79	79%	68%	83%	62%
ELF <sup>[53]</sup>	活检	9.8	0.81	91%	53%	28%	97%

注：AUC. 受试者曲线下面积；PPV. 阳性预测值；NPV. 阴性预测值。

## 4 结语

MASLD 仍是全球医疗保健中的一大难题。本研究对 MASLD 的非侵入性诊断的最新进展进行了综述，旨在为促进其无创诊断提供参考。基因组学在非侵入性时代极大地促进了生物标志物的发展，提高了对 MASLD 分子生物学和病理生理学的认识。然而，这些基因组学研究在应用于临床实践之前，需要在更大、更异质的队列中进行验证。随着人

工智能和机器学习的进步，更准确的诊断模型被开发，尤其是在早期疾病识别和风险评估方面。此外，结合影像学 and 生物标志物的综合诊断工具正在被开发，以提高诊断的敏感度和特异度。而且新的光学成像方法，如近红外光谱成像和光声成像，可能在未来用于无创检测肝脏组织的代谢变化和 MASLD 诊断。随着对 MASLD 发病机制的深入研究以及科学技术的进步，相信在不远的未来，能够开发出更简单、有效的无创诊断 MASLD 的方法。

## 参考文献

- 1 Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review[J]. *Hepatology*, 2023, 77(4): 1335–1347. DOI: [10.1097/hep.0000000000000004](https://doi.org/10.1097/hep.0000000000000004).
- 2 Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature[J]. *Hepatology*, 2023, 78(6): 1966–1986. DOI: [10.1097/hep.0000000000000520](https://doi.org/10.1097/hep.0000000000000520).
- 3 Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a Meta-analysis[J]. *Hepatology*, 2011, 54(3): 1082–1090. DOI: [10.1002/hep.24452](https://doi.org/10.1002/hep.24452).
- 4 Ferraioli G, Soares Monteiro LB. Ultrasound-based techniques for the diagnosis of liver steatosis[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(40): 6053–6062. DOI: [10.3748/wjg.v25.i40.6053](https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i40.6053).
- 5 Karlas T, Petroff D, Sasso M, et al. Individual patient data Meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis[J]. *J Hepatol*, 2017, 66(5): 1022–1030. DOI: [10.1016/j.jhep.2016.12.022](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.12.022).
- 6 Cai C, Song X, Chen X, et al. Transient elastography in alcoholic liver disease and nonalcoholic fatty liver disease: a systemic review and Meta-analysis[J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 2021: 8859338. DOI: [10.1155/2021/8859338](https://doi.org/10.1155/2021/8859338).
- 7 Puigvehí M, Broquetas T, Coll S, et al. Impact of anthropometric features on the applicability and accuracy of FibroScan® (M and XL) in overweight/obese patients[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 32(10): 1746–1753. DOI: [10.1111/jgh.13762](https://doi.org/10.1111/jgh.13762).
- 8 Fabrellas N, Hernández R, Graupera I, et al. Prevalence of hepatic steatosis as assessed by controlled attenuation parameter (CAP) in subjects with metabolic risk factors in primary care. A population-based study[J]. *PLoS One*, 2018, 13(9): e0200656. DOI: [10.1371/journal.pone.0200656](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200656).
- 9 Tang A, Desai A, Hamilton G, et al. Accuracy of MR imaging-estimated proton density fat fraction for classification of dichotomized histologic steatosis grades in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Radiology*, 2015, 274(2): 416–425. DOI: [10.1148/radiol.14140754](https://doi.org/10.1148/radiol.14140754).
- 10 Xia T, Du M, Li H, et al. Association between liver MRI proton density fat fraction and liver disease risk[J]. *Radiology*, 2023, 309(1): e231007. DOI: [10.1148/radiol.231007](https://doi.org/10.1148/radiol.231007).
- 11 Loomba R, Neuschwander-Tetri BA, Sanyal A, et al. Multicenter validation of association between decline in MRI-PDFF and histologic response in NASH[J]. *Hepatology*, 2020, 72(4): 1219–1229. DOI: [10.1002/hep.31121](https://doi.org/10.1002/hep.31121).
- 12 Niehoff JH, Woeltjen MM, Saeed S, et al. Assessment of hepatic steatosis based on virtual non-contrast computed tomography: initial experiences with a photon counting scanner approved for clinical use[J]. *Eur J Radiol*, 2022, 149: 110185. DOI: [10.1016/j.ejrad.2022.110185](https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2022.110185).
- 13 Pickhardt PJ, Blake GM, Graffy PM, et al. Liver steatosis categorization on contrast-enhanced CT using a fully automated deep learning volumetric segmentation tool: evaluation in 1204 healthy adults using unenhanced CT as a reference standard[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2021, 217(2): 359–367. DOI: [10.2214/ajr.20.24415](https://doi.org/10.2214/ajr.20.24415).
- 14 Byun J, Lee SS, Sung YS, et al. CT indices for the diagnosis of hepatic steatosis using non-enhanced CT images: development and validation of diagnostic cut-off values in a large cohort with pathological reference standard[J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(8): 4427–4435. DOI: [10.1007/s00330-018-5905-1](https://doi.org/10.1007/s00330-018-5905-1).
- 15 Hu N, Yan G, Tang M, et al. CT-based methods for assessment of metabolic dysfunction associated with fatty liver disease[J]. *Eur Radiol Exp*, 2023, 7(1): 72. DOI: [10.1186/s41747-023-00387-0](https://doi.org/10.1186/s41747-023-00387-0).
- 16 Murayama K, Okada M, Tanaka K, et al. Prediction of nonalcoholic fatty liver disease using noninvasive and non-imaging procedures in Japanese health checkup examinees[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11(1): 132. DOI: [10.3390/diagnostics11010132](https://doi.org/10.3390/diagnostics11010132).
- 17 Mertens J, Weyler J, Dirinck E, et al. Prevalence, risk factors and diagnostic accuracy of non-invasive tests for NAFLD in people with type 1 diabetes[J]. *JHEP Rep*, 2023, 5(7): 100753. DOI: [10.1016/j.jhepr.2023.100753](https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2023.100753).
- 18 Chen J, Mao X, Deng M, et al. Validation of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) related steatosis indices in metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) and comparison of the diagnostic accuracy between NAFLD and MAFLD[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2023, 35(4): 394–401. DOI: [10.1097/meg.0000000000002497](https://doi.org/10.1097/meg.0000000000002497).



- 19 Fennoun H, Mansouri SE, Tahiri M, et al. Interest of hepatic steatosis index (HSI) in screening for metabolic steatopathy in patients with type 2 diabetes[J]. *Pan Afr Med J*, 2020, 37: 270. DOI: [10.11604/pamj.2020.37.270.9087](https://doi.org/10.11604/pamj.2020.37.270.9087).
- 20 Poynard T, Peta V, Munteanu M, et al. The diagnostic performance of a simplified blood test (SteatoTest-2) for the prediction of liver steatosis[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 31(3): 393–402. DOI: [10.1097/meg.0000000000001304](https://doi.org/10.1097/meg.0000000000001304).
- 21 Poynard T, Lassailly G, Diaz E, et al. Performance of biomarkers FibroTest, ActiTest, SteatoTest, and NashTest in patients with severe obesity: Meta analysis of individual patient data[J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e30325. DOI: [10.1371/journal.pone.0030325](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030325).
- 22 Zelber-Sagi S, Webb M, Assy N, et al. Comparison of fatty liver index with noninvasive methods for steatosis detection and quantification[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(1): 57–64. DOI: [10.3748/wjg.v19.i1.57](https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i1.57).
- 23 Eddowes PJ, Sasso M, Allison M, et al. Accuracy of FibroScan controlled attenuation parameter and liver stiffness measurement in assessing steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(6): 1717–1730. DOI: [10.1053/j.gastro.2019.01.042](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.01.042).
- 24 Eguchi A, Wree A, Feldstein AE. Biomarkers of liver cell death[J]. *J Hepatol*, 2014, 60(5): 1063–1074. DOI: [10.1016/j.jhep.2013.12.026](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.12.026).
- 25 Zhang H, Rios RS, Boursier J, et al. Hepatocyte apoptosis fragment product cytokeratin-18 M30 level and non-alcoholic steatohepatitis risk diagnosis: an international registry study[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2023, 136(3): 341–350. DOI: [10.1097/cm9.0000000000002603](https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000002603).
- 26 Mikolasevic I, Domislovic V, Krznaric-Zrnica I, et al. The accuracy of serum biomarkers in the diagnosis of steatosis, fibrosis, and inflammation in patients with nonalcoholic fatty liver disease in comparison to a liver biopsy[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2022, 58(2): 252. DOI: [10.3390/medicina58020252](https://doi.org/10.3390/medicina58020252).
- 27 Alhinai A, Qayyum-Khan A, Zhang X, et al. Non-alcoholic steatohepatitis in liver transplant recipients diagnosed by serum cytokeratin 18 and transient elastography: a prospective study[J]. *World J Hepatol*, 2021, 13(12): 2179–2791. DOI: [10.4254/wjh.v13.i12.2179](https://doi.org/10.4254/wjh.v13.i12.2179).
- 28 Huang JF, Yeh ML, Huang CF, et al. Cytokeratin-18 and uric acid predicts disease severity in Taiwanese nonalcoholic steatohepatitis patients[J]. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0174394. DOI: [10.1371/journal.pone.0174394](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174394).
- 29 Shen J, Chan HL, Wong GL, et al. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis by combined serum biomarkers[J]. *J Hepatol*, 2012, 56(6): 1363–1370. DOI: [10.1016/j.jhep.2011.12.025](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.12.025).
- 30 Feldstein AE, Lopez R, Tamimi TA, et al. Mass spectrometric profiling of oxidized lipid products in human nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis[J]. *J Lipid Res*, 2010, 51(10): 3046–3054. DOI: [10.1194/jlr.M007096](https://doi.org/10.1194/jlr.M007096).
- 31 Zhang Y, He H, Zeng YP, et al. Lipoprotein A, combined with alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase, contributes to predicting the occurrence of NASH: a cross-sectional study[J]. *Lipids Health Dis*, 2020, 19(1): 134. DOI: [10.1186/s12944-020-01310-x](https://doi.org/10.1186/s12944-020-01310-x).
- 32 Xin S, Zhan Q, Chen X, et al. Efficacy of serum miRNA test as a non-invasive method to diagnose nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and Meta-analysis[J]. *BMC Gastroenterol*, 2020, 20(1): 186. DOI: [10.1186/s12876-020-01334-8](https://doi.org/10.1186/s12876-020-01334-8).
- 33 Becker PP, Rau M, Schmitt J, et al. Performance of serum microRNAs-122, -192 and -21 as biomarkers in patients with non-alcoholic steatohepatitis[J]. *PLoS One*, 2015, 10(11): e0142661. DOI: [10.1371/journal.pone.0142661](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142661).
- 34 Li G, Zheng TL, Chi XL, et al. LEARN algorithm: a novel option for predicting non-alcoholic steatohepatitis[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2023, 12(4): 507–522. DOI: [10.21037/hbsn-21-523](https://doi.org/10.21037/hbsn-21-523).
- 35 Suárez M, Martínez R, Torres AM, et al. A machine learning method to identify the risk factors for liver fibrosis progression in nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Dig Dis Sci*, 2023, 68(9): 3801–3809. DOI: [10.1007/s10620-023-08031-y](https://doi.org/10.1007/s10620-023-08031-y).
- 36 Zhang X, Wong GL, Wong VW. Application of transient elastography in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2020, 26(2): 128–141. DOI: [10.3350/cmh.2019.0001n](https://doi.org/10.3350/cmh.2019.0001n).
- 37 Garg H, Aggarwal S, Shalimar, et al. Utility of transient elastography (fibroscan) and impact of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in morbidly obese patients[J]. *Surg Obes Relat Dis*, 2018, 14(1): 81–91. DOI: [10.1016/j.soard.2017.09.005](https://doi.org/10.1016/j.soard.2017.09.005).

- 38 Vuppalanchi R, Siddiqui MS, Van Natta ML, et al. Performance characteristics of vibration-controlled transient elastography for evaluation of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatology*, 2018, 67(1): 134–144. DOI: [10.1002/hep.29489](https://doi.org/10.1002/hep.29489).
- 39 Piazzolla VA, Mangia A. Noninvasive diagnosis of NAFLD and NASH[J]. *Cells*, 2020, 9(4): 105. DOI: [10.3390/cells9041005](https://doi.org/10.3390/cells9041005).
- 40 Singh S, Venkatesh SK, Loomba R, et al. Magnetic resonance elastography for staging liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: a diagnostic accuracy systematic review and individual participant data pooled analysis[J]. *Eur Radiol*, 2016, 26(5): 1431–1440. DOI: [10.1007/s00330-015-3949-z](https://doi.org/10.1007/s00330-015-3949-z).
- 41 Liang JX, Ampuero J, Niu H, et al. An individual patient data Meta-analysis to determine cut-offs for and confounders of NAFLD-fibrosis staging with magnetic resonance elastography[J]. *J Hepatol*, 2023, 79(3): 592–604. DOI: [10.1016/j.jhep.2023.04.025](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.04.025).
- 42 Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American association for the study of liver diseases[J]. *Hepatology*, 2018, 67(1): 328–357. DOI: [10.1002/hep.29367](https://doi.org/10.1002/hep.29367).
- 43 Lee MS, Bae JM, Joo SK, et al. Prospective comparison among transient elastography, supersonic shear imaging, and ARFI imaging for predicting fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *PLoS One*, 2017, 12(11): e0188321. DOI: [10.1371/journal.pone.0188321](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188321).
- 44 da Silva Juniro RG, de Miranda MLQ, de Araújo Caldeira Brant PE, et al. Acoustic radiation force impulse elastography and liver fibrosis risk scores in severe obesity[J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2021, 65(6): 730–738. DOI: [10.20945/2359-3997000000397](https://doi.org/10.20945/2359-3997000000397).
- 45 Kjaergaard M, Lindvig KP, Thorhauge KH, et al. Using the ELF test, FIB-4 and NAFLD fibrosis score to screen the population for liver disease[J]. *J Hepatol*, 2023, 79(2): 277–286. DOI: [10.1016/j.jhep.2023.04.002](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.04.002).
- 46 Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD[J]. *Hepatology*, 2007, 45(4): 846–854. DOI: [10.1002/hep.21496](https://doi.org/10.1002/hep.21496).
- 47 Park H, Yoon EL, Kim M, et al. Diagnostic performance of the fibrosis-4 index and the NAFLD fibrosis score for screening at-risk individuals in a health check-up setting[J]. *Hepatol Commun*, 2023, 7(10): e0249. DOI: [10.1097/hc9.0000000000000249](https://doi.org/10.1097/hc9.0000000000000249).
- 48 Kiyooki I, Sumida Y, Nakade Y, et al. Mac-2 binding protein glycosylation isomer, the FIB-4 index, and a combination of the two as predictors of non-alcoholic steatohepatitis[J]. *PLoS One*, 2022, 17(11): e0277380. DOI: [10.1371/journal.pone.0277380](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0277380).
- 49 Seko Y, Takahashi H, Toyoda H, et al. Diagnostic accuracy of enhanced liver fibrosis test for nonalcoholic steatohepatitis-related fibrosis: multicenter study[J]. *Hepatol Res*, 2023, 53(4): 312–321. DOI: [10.1111/hepr.13871](https://doi.org/10.1111/hepr.13871).
- 50 Younossi ZM, Felix S, Jeffers T, et al. Performance of the enhanced liver fibrosis test to estimate advanced fibrosis among patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(9): e2123923. DOI: [10.1001/jamanetworkopen.2021.23923](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.23923).
- 51 Lee HW, Park SY, Kim SU, et al. Discrimination of nonalcoholic steatohepatitis using transient elastography in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *PLoS One*, 2016, 11(6): e0157358. DOI: [10.1371/journal.pone.0157358](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157358).
- 52 Siddiqui MS, Yamada G, Vuppalanchi R, et al. Diagnostic accuracy of noninvasive fibrosis models to detect change in fibrosis stage[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019, 17(9): 1877–1885. e5. DOI: [10.1016/j.cgh.2018.12.031](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.12.031).
- 53 Arai T, Takahashi H, Seko Y, et al. Accuracy of the enhanced liver fibrosis test in patients with type 2 diabetes mellitus and its clinical implications[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2024, 22(4): 789–797. e8. DOI: [10.1016/j.cgh.2023.11.022](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.11.022).

收稿日期: 2024 年 03 月 11 日 修回日期: 2024 年 05 月 12 日  
 本文编辑: 桂裕亮 曹越

引用本文: 王子谦, 王士旭, 刘艺行, 等. 代谢功能障碍相关脂肪性肝病非侵入性诊断研究进展[J]. 医学新知, 2024, 34(7): 807–816. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202403035](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202403035)  
 Wang ZQ, Wang SX, Liu YH, et al. Advances in non-invasive diagnosis of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease[J]. *Yixue Xinzhi*, 2024, 34(7): 807–816. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202403035](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202403035)