

实时剪切波弹性成像技术在慢性乙型肝炎肝纤维化程度定量评估中的临床研究

毛翠莲, 林红军, 巩海燕

(南京医科大学第一附属医院超声诊断科, 江苏 南京 210029)

[摘要] 目的:探讨应用实时剪切波弹性成像(real-time shear wave elastography, SWE)在慢性乙型肝炎肝纤维化程度评价中的应用价值。方法:将 SWE 应用于 60 例健康对照者、68 例慢性乙型肝炎患者行肝脏弹性模量检测,并对 68 例慢性乙肝患者进行肝穿刺活组织检查,以病理检查结果的纤维化分期与肝脏的 SWE 测值进行比较。结果:健康对照组与肝纤维化组的弹性模量值比较差异有统计学意义,慢性乙型肝炎肝纤维化分期 S1 期、S2 期、S3 期、S4 期的弹性模量值分别为 (7.171 ± 1.819) kPa($n=14$)、 (10.300 ± 3.121) kPa($n=18$)、 (15.540 ± 4.341) kPa($n=20$)、 (23.919 ± 5.698) kPa($n=16$)。各病理分期间弹性模量差异具有统计学意义($F=50.807, P < 0.001$)。肝弹性模量与肝纤维化病理分期具有相关性($r=0.783, P < 0.001$)。以肝弹性模量判断肝纤维化分期绘制受试者操作特性曲线,肝硬化分期 $\geq S2$ 、 $\geq S3$ 和 S4 的受试者工作特征曲线下面积分别为 0.940、0.947 和 0.949。结论:SWE 技术对慢性乙型肝炎肝纤维化程度有一定的诊断效能,具有潜在的临床实用价值。

[关键词] 超声检查;肝炎;乙型;弹性成像;弹性模量

[中图分类号] R445.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2015)08-1142-04

doi:10.7655/NYDXBNS20150818

A clinical study of real-time shear wave elastography for quantitative assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B patients

Mao Cuilian, Ling hongjun, Gong Haiyan

(Department of Ultrasound, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the diagnostic value of real-time shear wave elastography (SWE) technology for the assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B (CHB) patients. **Methods:** Hepatic elastic modulus of 60 health control people and 68 patients with CHB were measured by SWE, and 68 patients had liver biopsy. The elastic modulus was compared with pathological stages of hepatic fibrosis. **Results:** The modulus of elasticity had a statistically significant difference in health control people and liver fibrosis patients. The elastic modulus of each pathological stages of hepatic fibrosis included S1 at (7.171 ± 1.819) kPa($n=14$), S2 at (10.300 ± 3.121) kPa ($n=18$), S3 at (15.540 ± 4.341) kPa ($n=20$), and S4 at (23.919 ± 5.698) kPa ($n=16$). The elastic modulus of each pathological stages had statistically significant difference($F=50.807, P < 0.001$). The elastic modulus was correlated with pathological stages in a correlation coefficient of 0.783 ($P < 0.001$). The ROC curve was set up by evaluating the pathological stages through elastic modulus. Areas under ROC curve of 0.940 for $\geq S2$ patients, of 0.947 for $\geq S3$ patients, of 0.949 for S4 patients. **Conclusion:** SWE has certain diagnostic efficiency in evaluating liver fibrosis stage in CHB patients.

[Key words] Ultrasonography; hepatitis B; chronic ; elastography; elastic modulus

[Acta Univ Med Nanjing, 2015, 35(08): 1142-1145]

慢性病毒性肝炎是导致肝硬化、终末期肝病的重要原因之一,正确评估肝纤维化程度对慢性病毒性肝炎患者治疗预后的判断和监测至关重要^[1]。目前,肝穿刺活检仍然是诊断肝纤维化的金标准,但其为有创性检查,可接受程度小,并且可重复性低,有一定并发症,不能满足临床需要^[2]。实时剪切波弹性成

像(shear wave elastography, SWE)可同时进行二维成像与弹性成像,可行选定区域内组织弹性模量的定量检测^[3],是一项无创、可重复性检测肝纤维化的新技术,其弹性模量检测结果与肝纤维化分期的相关性研究较少^[4-5]。本研究应用 SWE 对慢性乙型肝炎患者进行弹性模量检测,并与病理分期结果对照,探讨

SWE 在临床肝纤维化程度评价上的应用价值。

1 对象和方法

1.1 对象

2013 年 10 月至 2014 年 3 月在南京医科大学第一附属医院就诊的慢性乙型肝炎患者 68 例 (CHB 组),男 36 例,女 32 例,年龄 21~68 岁,平均 (38.0 ± 10.8) 岁。所有患者诊断均符合 2010 年《慢性乙型肝炎防治指南》诊断标准^[6],且均进行了肝活检,在超声引导下于弹性成像切面获取 2 条组织进行肝纤维化病理分级。对照组选择体检健康人群 60 例,男 25 例,女 35 例,年龄 18~60 岁,平均 (31.0 ± 10.5) 岁;入选标准:无肝炎病史、药物性肝病、脂肪肝及长期饮酒史的健康体检人群,近期体检肝功能正常。

1.2 方法

采用法国 Supersonic Aixplorer 型彩色多普勒超声诊断仪,SC6-1 型凸阵探头,探头频率 1~6 MHz。以颜色充填取样框 90% 以上,且颜色均匀一致为成功(图 1),测试区域内颜色充填不足,无颜色、出现大量杂色为不成功(图 2)。

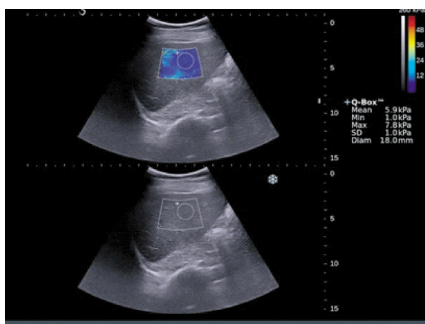


图 1 剪切波采集成功(区域内的颜色充填 90% 以上且均匀一致)

Figure 1 The color region capture more than 90% filled, and the uniform collection success

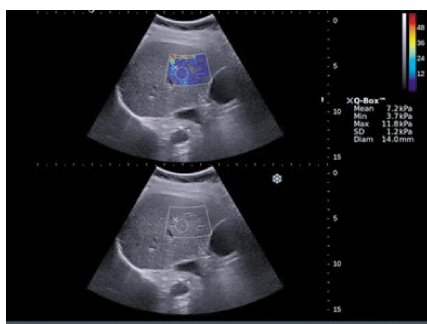


图 2 剪切波采集不成功(区域颜色充填不足)

Figure 2 The shear wave collection area filled with Color deficiency, collection unsuccessful

受检者取仰卧位或左侧卧位,右上肢上抬置于头部,于右肋间选择合适切面后切换到 SWE 弹性成像模式,嘱患者屏住呼吸,待 3~5 s 图像稳定后冻结,得到彩色编码的弹性图像。在成像区域内选取直径为 3 cm 圆形定量检测区域,系统自动计算出检测区域内组织杨氏模量值(最大值、最小值及平均值,单位 kPa)。重复测量 5 次,取 5 次结果的平均值进行分析。

病理分期依据 2000 年西安第十次全国病毒性肝炎及肝病学术会议修订“病毒性肝炎防治方案”:S0 期,无肝纤维化;S1 期,汇管区纤维化扩大,局限窦周及小叶内纤维化;S2 期,汇管区周围纤维化,纤维间隔形成,小叶结构保留;S3 期,纤维间隔伴小叶结构紊乱,无肝硬化;S4 期,早期肝硬化^[7]。

1.3 统计学方法

采用 SPSS16.0 统计软件,多组间比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA),再以最小显著差值法进行各组间两两比较。相关性分析采用 Spearman 相关分析,构建受试者操作特性曲线(receiver operating characteristic curve, ROC),并计算曲线下面积,以肝组织病理检查结果为金标准,计算 SWE 技术诊断肝纤维化的灵敏度、特异度,根据约登指数(敏感度+特异度-1)的最高临界点确定诊断阈值。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肝穿刺活组织检查结果

对照组弹性模量平均值为 (5.626 ± 1.223) kPa, CHB 组肝纤维化各病理分期的弹性模量平均值及 95% 可信区间见表 1。与对照组比较,CHB 组 SWE 测值升高(P 均 < 0.01)。肝脏弹性模量在肝纤维化相邻及不相邻分期之间比较,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。

为了便于临床应用,将 S1+S2 合并称为轻度肝纤维化组,S3+S4 合并称为中-重度肝纤维化组。肝脏 SWE 测值轻度纤维化组为 (8.958 ± 3.082) kPa

表 1 肝纤维化各病理分期的弹性模量及 95% 可信区间
Table 1 The elastic modulus and the 95% confidence interval of each pathological stages of liver fibrosis (KPa, $\bar{x} \pm s$)

病理分期	例数	平均值	95%CI
S1	14	7.171 ± 1.819	6.121~8.222
S2	18	10.300 ± 3.121	8.748~11.852
S3	20	15.540 ± 4.341	13.508~17.572
S4	16	23.919 ± 5.698	20.882~26.955

$F=50.807, P < 0.001$ 。

($n=32$), 中-重度肝纤维化组为(18.962 ± 6.646) kPa($n=36$), 两组比较, 差异有统计学意义($P < 0.001$)。肝脏 SWE 测值与肝脏纤维化分期存在正相关, Spearman 相关系数为 0.783($P < 0.001$), 随着纤维化程度的加重, 肝脏 SWE 测值逐渐增高。

2.2 肝弹性模量对慢性乙型肝炎不同纤维化程度的诊断价值

以病理检查结果为金标准, 计算以各肝脏 SWE 测值为诊断界值时所对应的灵敏度和特异度(表 2), 绘制 SWE 技术检查诊断慢性乙型肝炎各期肝纤维化的 ROC 曲线(图 3)。肝纤维化分期 $\geq S2$ 、 $\geq S3$ 、 $S4$ 曲线下面积分别为 0.940、0.947、0.949, 以最大约登指数确定肝纤维各病理分期的诊断阈值, 区分 $S1$ 与 $S2$ 、 $S3$ 、 $S4$ 的阈值为 10.2 kPa, 对应敏感度、特异度为 75.9%和 100%, 区分 $S1$ 、 $S2$ 与 $S3$ 、 $S4$ 的阈值为 11.1 kPa, 对应敏感度、特异度为 91.7%和 87.5%, 区分 $S1$ 、 $S2$ 、 $S3$ 与 $S4$ 的阈值为 19.7 kPa, 对应敏感度、特异度为 81.2%和 94.2%。

3 讨论

肝纤维化是肝脏疾病发展的重要阶段, 肝脏病变轻重随纤维化程度不同而改变, 一定情况下可被

逆转, 但若病因持续存在, 最终必然发展为不可逆转的肝硬化。早期肝纤维化常无症状, 早期确诊有重要临床价值。慢性乙肝患者肝组织开始出现纤维化病理改变时或在纤维化的病理变化过程中, 组织界面的声阻抗或声散射系数变化并不明显, 在此时因组织的弹性模量或硬度等力学属性依赖其分子构成以及相应的微观组织结构, 肝组织的硬度已经发生变化^[8]。弹性成像技术于 1991 年由 Ophir 等^[9]提出, 随后逐渐发展成为一种实时的成像工具, 现已应用于肝脏等其他器官病变。

基于生物力学的超声弹性成像技术是继二维超声、彩色多普勒超声后超声影像诊断的一个里程碑。依据不同的组织形变检测和成像技术, 超声弹性技术衍生出多种成像模式。根据剪切波产生和检测方法的不同, 应用于临床的有 3 种弹性成像技术: 瞬时弹性成像(transient elastography, TE)、声辐射力脉冲(acoustic radiation force impulse, ARFI)和 SWE。以往研究较多的主要有 TE、ARFI 等^[10-11], 对肝纤维化的诊断均有一定的价值, 但也存在各自不足, 如无二维超声图像的引导、对早期肝纤维化的诊断效能欠佳, 不易避开肝内管道结构, 且不能用于肋间隙过窄、有腹水的患者等。SWE 是最新出现的超声弹性成像技术, 通过检测剪切波在组织内的传播速度计算得到组织的弹性模量, 其在 ARFI 技术的基础上有所改进, 降低了聚焦超声波的能量, 可避开肝内管道结构进行组织弹性模量的定量检测, 获得量化的肝脏组织绝对硬度值, 且有二维图像实时引导, 增加了检测的准确性。国外研究结果亦表明, SWE 比 TE 诊断肝纤维化准确率更高, 具有较好的临床应用前景^[5,12]。

表 2 肝弹性模量对慢性乙型肝炎不同纤维化程度的诊断价值
Table 2 The diagnostic value of the modulus of elasticity of the liver varying degrees of fibrosis in chronic hepatitis B

纤维化分期	诊断界值 (kPa)	曲线下面积	敏感度 (%)	特异度 (%)
$\geq S2$	10.2	0.940	75.9	100
$\geq S3$	11.1	0.947	91.7	87.5
$S4$	19.7	0.949	81.2	94.2

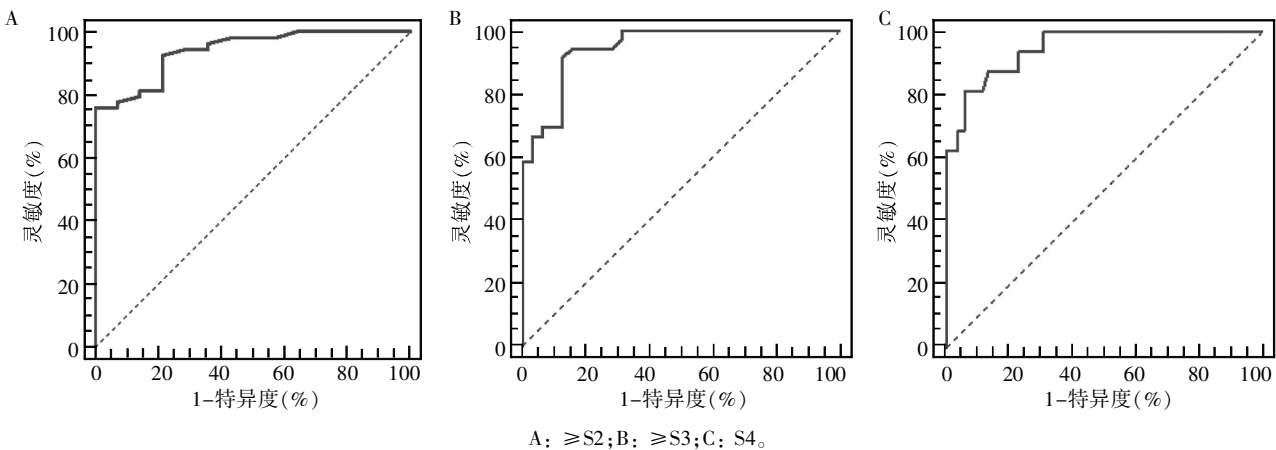


图 3 各期肝纤维化 SWE 测值的 ROC 曲线

Figure 3 The ROC curves of SWE for each stage of liver fibrosis

本研究结果显示,SWE 检测慢性乙型肝炎患者的弹性模量测值高于健康人群的弹性模量测值,在不同肝纤维化病理分期之间差异也具有统计学意义。从表 1 可以看出,肝脏弹性模量均值和 95% 可信区间随肝纤维化分期增大呈明显上升趋势,且分期越高上升幅度越大。本研究中肝弹性模量与肝纤维化病理分期的相关系数为 0.783,呈正相关,且关系密切,证实了 SWE 技术能较好地地区分肝纤维化程度,而常规超声仅能反映肝纤维化的程度,达不到分期诊断的目的。

以弹性模量判断肝纤维化分期绘制的 ROC 曲线,曲线下面积均达到 90% 以上,随纤维化分期越高,前后分期之间的阈值差异越大,且各分期诊断阈值的敏感度和特异度均达到 75% 以上,表明 SWE 技术对慢性乙型肝炎肝纤维化程度具有较高的诊断效能。另本研究中将 S1~S2 合并为轻度纤维化组,S3~S4 合并为中-重度肝纤维组,将 11.1 kPa 作为鉴别轻度与中-重度肝纤维化的诊断界值,SWE 技术的特异性达到 91.7%,可以为临床诊治慢性乙型肝炎肝纤维化程度提供较准确的客观依据。本研究显示,SWE 技术诊断慢性乙型肝炎肝纤维化 \geq S2 的曲线下面积为 0.940, \geq S3 的曲线下面积为 0.947,S4 的曲线下面积为 0.949,与 Poynard 等^[13]的研究结果有一定差异,考虑可能的原因首先是两者样本量及样本量的分配不同有关。本研究样本量总体偏少,且肝纤维化分期 S0 期缺少,其次也可能与病理分级标准或检测方法差异有关。

综上所述,SWE 融于常规超声成像系统,简便易行,可重复性好,患者接受度高,在检测中实时超声成像的配合使其检测成功率明显增高,更重要的是该技术可以精确量化评价慢性乙型肝炎患者肝脏的实时弹性特征,弥补了常规超声及其他非实时弹性技术的不足。本研究虽然只进行了初步临床应用,但已提示 SWE 技术可无创、较准确地定量评价慢性乙型肝炎的肝纤维化程度。

[参考文献]

[1] Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection[J]. N Engl J Med, 2001, 345(1): 41-52
[2] Regev A, Berho M, Jeffers LJ, et al. Sampling error and

intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection[J]. Am J Gastroenterol, 2002, 97(10): 2614-2618
[3] Chang JM, Moon WK, Cho N, et al. Clinical application of shear wave elastography(SWE) in the diagnosis of benign and malignant breast diseases[J]. Breast Cancer Res Treat, 2011, 129(1): 89-97
[4] Athanasiou A, Tardivon A, Tanter M, et al. Breast lesions: quantitative elastography with supersonic shear imaging-preliminary results 1 [J]. Radiology, 2010, 256(1): 297-303
[5] Bavu É, Gennisson J, Couade M, et al. Noninvasive in vivo liver fibrosis evaluation using supersonic shear imaging: A Clinical Study on 113 Hepatitis C Virus Patients[J]. Ultrasound Med Biol, 2011, 37(9): 1361-1373
[6] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版)[J]. 实用肝脏病杂志, 2011, 14(2): 81-89
[7] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华肝脏病杂志, 2001, 19(1): 56-62
[8] 罗建文, 邵金华, 白净, 等. 瞬时弹性成像用于肝纤维化的无创评价[J]. 中华肝脏病杂志, 2006, 14(5): 395-397
[9] Ophir J, Cespedes I, Ponnekanti H, et al. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues[J]. Ultrasonic Imaging, 1991, 13(2): 111-134
[10] Stebbing J, Farouk L, Panos G, et al. A meta-analysis of transient elastography for the detection of hepatic fibrosis [J]. J Clin Gastroenterol, 2010, 44(3): 214-219
[11] Friedrich Rust M, Nierhoff J, Lupsor M, et al. Performance of acoustic radiation force impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a pooled meta-analysis [J]. J Viral Hepat, 2012, 19(2): e212-e219
[12] Ferraioli G, Tinelli C, Dal Bello B, et al. Accuracy of real-time shear wave elastography for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis C: A pilot study [J]. Hepatology, 2012, 56(6): 2125-2133
[13] Poynard T, Munteanu M, Luckina E, et al. Liver fibrosis evaluation using real-time shear wave elastography: applicability and diagnostic performance using methods without a gold standard [J]. J Hepatol, 2013, 58(5): 928-935

[收稿日期] 2014-11-30