

实时组织弹性成像对肝纤维化的诊断效能分析

巩海燕, 胡 彧, 叶新华, 林红军*

(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:分析探讨实时组织弹性成像(real-time tissue elastography, RTE)技术对肝纤维化的诊断效能。方法:应用 RTE 技术对 41 例慢性乙肝患者的肝纤维化指数(liver fibrosis index, LF index)进行定量检测以评价肝脏纤维化程度,同时进行生化检测及肝活检,以病理结果为诊断金标准,进行对照分析。结果:肝纤维化分期各组的 LF index、天冬氨酸氨基转移酶/血小板比值指数(AST-to-platelet ratio index, APRI)、FIB-4(fibrosis index based on the 4 factor)指数比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),且 LF index、APRI、FIB-4 指数与纤维化分期呈正相关(P 均 < 0.001)。LF index 与 APRI、FIB-4 指数间呈正相关($P < 0.01$)。肝纤维化 S4 期作为早期肝硬化的诊断标准时,LF index、APRI、FIB-4 指数的受试者工作特征曲线下面积分别为 0.934($P < 0.001$)、0.851($P < 0.001$)、0.899($P < 0.001$)。结论:RTE 技术对肝纤维化程度具有一定的诊断效能,具有潜在的临床实用价值。

[关键词] 超声检查;弹性成像;肝纤维化

[中图分类号] R445.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2013)01-131-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20130129

Diagnostic efficiency of real-time tissue elastography in evaluating liver fibrosis

Gong Haiyan, Hu Yu, Ye Xinhua, Lin Hongjun*

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

[Abstract] **Objective:** The purpose of this study is to analyze and discuss the efficiency of real-time tissue elastography(RTE) in diagnosis of liver fibrosis. **Methods:** RTE was performed on 41 patients with chronic hepatitis B to measure the stage of liver fibrosis, from which a quantitative parameter-liver fibrosis index(LF index) was obtained. Simultaneously, biochemical test and liver biopsy were performed in all patients. We compared the results among different stages of S1, S2, S3 and S4 liver fibrosis reported by biopsy considered as the gold standard for the assessment of liver fibrosis. **Results:** Significantly different were found in LF index, APRI and FIB-4 of liver fibrosis groups($P < 0.05$). LF index, APRI and FIB-4 increased as the stage of liver fibrosis($P < 0.001$). LF index correlated positively with APRI, FIB-4, respectively($P < 0.01$). Taking S4 as the diagnosis standard of early liver cirrhosis, the area under the curve of ROC for LF index, APRI and FIB-4 was 0.934($P < 0.001$), 0.851($P < 0.001$), 0.899($P < 0.001$), respectively. **Conclusion:** RTE with potential practical value in the clinical has certain diagnostic efficiency in evaluating the stage of liver fibrosis.

[Key words] ultrasonography; elastography; liver fibrosis

[Acta Univ Med Nanjing, 2013, 33(1): 131-134]

肝纤维化是肝硬化的早期阶段,为可逆性病变。早期诊断肝纤维化程度,对慢性肝病防治及预后评估具有重要意义^[1]。目前肝纤维化的诊断方法主要有病理活检、生化检测和影像学检查。肝活检是目前诊断肝纤维化和肝硬化的“金标准”,但因其有创性、取样误差等局限性^[2],无创性诊断肝纤维化成为

临床研究的重点和热点。本研究采用实时组织弹性成像(real-time tissue elastography, RTE)技术测量肝脏硬度,对肝纤维化指数(liver fibrosis index, LF index)进行定量检测,并与肝活检病理结果对照,分析其对肝纤维化的诊断效能。

1 资料与方法

1.1 资料

2012 年 3~7 月南京医科大学第一附属医院就诊的 41 例慢性乙型肝炎患者,接受 RTE 检查,男 30 例,

[基金项目] 卫生部科研基金(LW201001)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: linhongjun0909@163.com

女 11 例,平均年龄(50.8 ± 10.3)岁。所有病例均进行了肝活检,在超声引导下于弹性成像切面获取两条组织进行肝纤维化病理分级。病理诊断符合 2000 年(西安)第十次全国病毒性肝炎及肝病学术会议修订的“病毒性肝炎防治方案”^[3]: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。

1.2 方法

采用日本 Hitachi 公司的 HI Vision Preirus 彩色多普勒超声诊断仪,EUP-L52 线阵探头,频率 3~7 MHz。患者取仰卧位,探头置于腋前线到腋中线间的第 5~8 肋间,显示肝右叶图像,避开粗大的血管及肋骨等所产生的阴影。启动肝脏弹性成像功能,将感兴趣区设定在距肝表面 1 cm 左右处,感兴趣区的大小为 2.5 cm × 2.5 cm,嘱患者屏住呼吸,利用心血管搏动形成稳定的蓝绿红三色相间的弹性图,选取 3 个以上稳定波形中负峰值的停顿弹性图像,使用组织弥散定量分析软件对整个弹性图区域进行分析,得到 LF index 定量参数,重复操作 5 次,取 5 次结果的平均值。

同时检测血小板(platelet,PLT)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)指标,天门冬氨酸氨基转移酶/血小板比值指数(AST-to-platelet ratio index,APRI)、FIB-4(fibrosis index based on the 4 factor)指数按以下公式计算^[4]:APRI=(AST/正常值上限)×100/PLT,正常值上限为 45 U/ml;FIB-4=(年龄×AST)/(PLT×ALT^{1.2})。

1.3 统计学方法

以肝活检病理结果为诊断金标准,应用 SPSS 17.0 统计软件进行分析,计量数据用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。各期肝纤维化间 LF index、APRI 及 FIB-4 指数比较采用单因素方差分析(One-Way ANOVA),LF index、APRI、FIB-4 指数与纤维化分期间采用 Spearman 法进行等级相关分析,LF index 与 APRI、FIB-4 指数间相关分析采用 Pearson 法,以相关系数 r 绝对值越接近 1 表示关系越密切。以敏感性为纵坐标,1-特异性为横坐标绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve,ROC 曲线),以 Youden 指数最大寻找诊断阈值。以 $P \leq 0.05$ 表示差异有统计学意义。

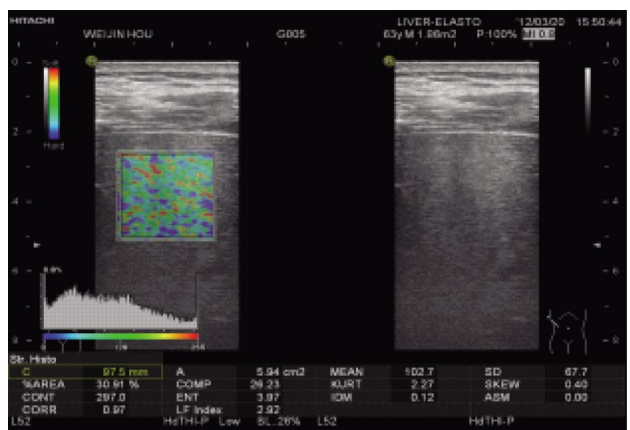
2 结果

以病理结果为诊断金标准,41 例慢性乙型肝炎

患者肝纤维化分期结果为:S1 期 8 例,S2 期 8 例,S3 期 13 例,S4 期 12 例。肝纤维化肝脏弹性图及肝纤维化各期箱式图分别见图 1,2。

将肝纤维化分期各组的 LF index、APRI 及 FIB-4 指数进行单因素方差分析,多组比较均有统计学差异(P 值分别 < 0.001 、 $= 0.045$ 、 $= 0.029$)。LF index、APRI、FIB-4 指数与纤维化分期明显相关($P < 0.001$),相关系数 r 值分别为 0.813、0.702、0.842。LF index 与 APRI、FIB-4 指数之间明显相关,相关系数 r 值分别为 0.435($P = 0.005$)、0.538($P < 0.001$)。

肝纤维化 S4 期作为判断早期肝硬化的标准,通过绘制 ROC 曲线分析(图 3),LF index、APRI、FIB-4 指数曲线下面积分别为 0.934 ($P < 0.001$)、0.851 ($P < 0.001$)、0.899($P < 0.001$)。以 Youden 指数最大寻找诊断阈值,LF index 值为 3.100 时,敏感性、特异性为 100.0%和 85.0%,APRI 值为 0.622 时,敏感性、特异性为 91.7%和 75.9%,FIB-4 指数为 2.906 时,敏感性、特异性为 75.0%和 93.1%。



右图示常规超声肝右叶图像;左图示实时组织弹性成像肝右叶 ROI 组织弹性分布的蓝绿红三色相间彩色弹性图,使用组织弥散定量分析软件对整个弹性图区域进行分析,得到定量参数。

图 1 肝纤维化肝脏弹性图(S3 期)

Figure 1 Representative image of RTE for diagnosis of liver fibrosis (S3)

3 讨论

目前诊断肝纤维化的方法主要有肝活检、血清学指标和超声等影像学检查。肝活检是目前诊断肝纤维化和肝硬化的“金标准”,是明确诊断、衡量炎症活动度、纤维化程度以及判定药物疗效的重要依据。但其具有创伤性、取样误差、不能动态观察和随访等缺点。近来已有通过多项实验室指标结合的数学模型来诊断肝纤维化,如 APRI、FIB-4 指数^[5]等,但其计算复杂、费时,缺乏直观性,且只能反映肝炎活动

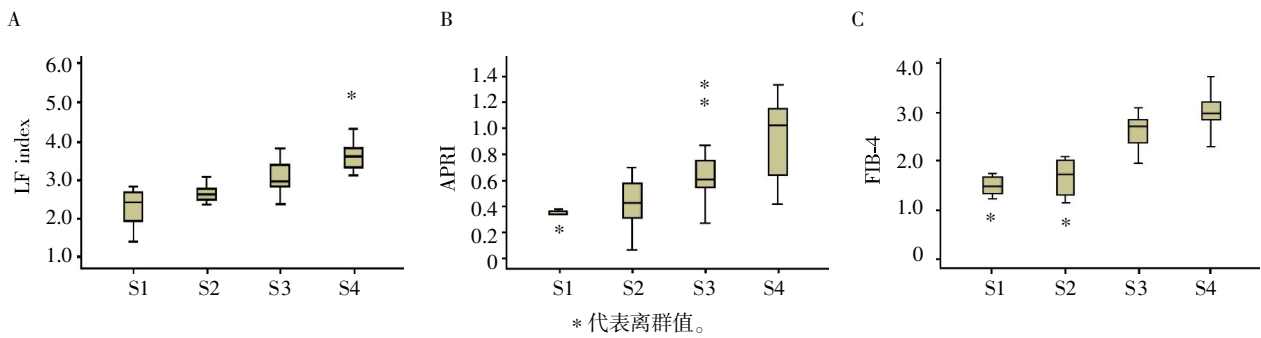


图 2 肝纤维化各期 LF index(A)、APRI(B)和 FIB-4(C)的箱式图

Figure 2 Box plots of LF index(A),APRI(B) and FIB-4(C) for each fibrosis stage

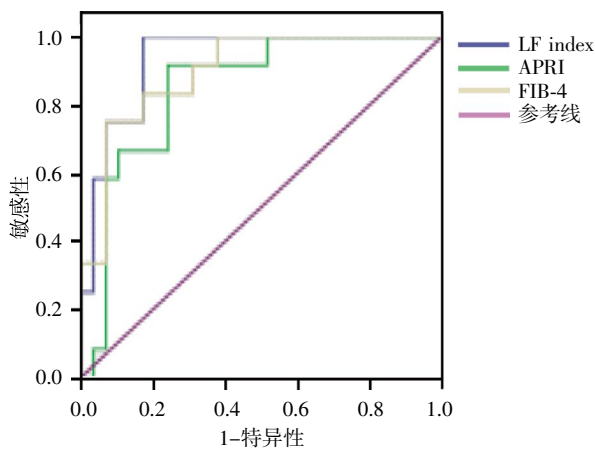


图 3 肝纤维化 S4 期 LF index、APRI、FIB-4 的 ROC 曲线

Figure 3 The ROC curves of LF index obtained by RTE, APRI and FIB-4 for diagnosis of S4 liver fibrosis

期肝纤维化程度^[6]。超声检查对典型肝硬化可做出较准确的诊断,但对肝纤维化程度及早期肝硬化的诊断价值有限^[7]。因此,肝纤维化的无创性诊断方法越来越受到临床重视。

当肝组织出现纤维化等病理改变时,组织的声界面阻抗差或声散射系数变化并不明显^[8],然而此时肝脏的弹性已发生变化,因为组织的弹性模量依赖于其分子组成及相应的微观组织结构,若能观察到这种变化,即可得到肝纤维化相关信息^[9]。RTE 根据各种不同组织的弹性系数(应力/应变)不同,在外力或交变振动等弹性力学、生物力学物理规律作用下,组织将产生一个响应,例如位移、应变、速度的分布产生变化,通过收集被测物体某时间段内的各个片段信号,根据压迫前后反射的回波信号获取各深度上的位移量,计算出变形程度,再以灰阶或彩色编码成像。弹性系数小、受压后位移变化大的组织显示为红色,弹性系数大、受压后位移变化小的组织显示为蓝色,弹性系数中等的组织则显示为绿色,从而能使图像色彩反映所测组织的硬度^[9-10]。RTE 相对

客观地提供了组织硬度的定量信息,是对传统超声的一种补充。

RTE 技术目前在乳腺^[11]、甲状腺^[12]等小器官的应用中已较为成熟,而对肝纤维化程度的评估方面研究则相对较少。国内外研究^[13-15]证实 RTE 技术可用于无创性评估肝纤维化。本研究采用的 Hitachi 新一代 RTE 技术增加了组织弥散定量分析功能,单纯依靠患者自身心血管搏动力对组织压缩成像,减少了手动施压的人为因素误差,且不受肋间隙狭窄、腹水、肝萎缩等因素的限制^[16]。弹性定量参数 LF index 纤维化各期间均有统计学意义,LF index 值与纤维化分期呈正相关且关系密切,这也正证实了 RTE 技术能较好地地区分肝纤维化程度,且 LF index 值越高,患有肝纤维化的可能性越大。研究发现早期肝硬化(S4 期)后,发生食管静脉曲张、肝肿瘤的概率大大提高^[17]。本研究 ROC 曲线下面积为 0.934,提示 LF index 值越高,早期肝硬化的可能性越大,且曲线下面积值高于 APRI、FIB-4 指数,LF index 值为 3.1 时,肝纤维化诊断的敏感性、特异性分别达到了 100.0% 和 85.0%,可见 LF index 对早期肝硬化更具有其独特的诊断效能。

本研究中 APRI、FIB-4 指数与纤维化分期呈正相关,对肝纤维化程度具有较高的诊断效能,有助于肝纤维化的诊断量化,与 Lee 等^[18]报道结果相似。这些无创性诊断方法具有各自的不足,因而其临床应用价值仍有待评估。本研究结果表明,LF index 与 APRI、FIB-4 指数间呈正相关,可认为 LF index 与 APRI、FIB-4 指数在评价肝纤维化程度方面有较好的相关性。因此可通过 RTE 技术结合生化检测、影像学检查对肝纤维化程度做出更全面、准确和综合性的分析,进而降低临床肝活检的应用率,这也与有关文献报道一致^[19-20]。

总之,RTE 技术具有无创、简便、费用低廉、可

重复多次检查、患者易于接受等优势,有助于临床病情观察、及时采取干预措施等,具有潜在的临床实用价值。本研究提示 RTE 技术对肝纤维化程度具有较好的诊断效能,但由于本研究样本量较少,有待今后进一步扩大样本量进行深入探讨。相信随着科技进步,该技术必将不断成熟完善,在临床中体现其独特的应用价值。

[参考文献]

- [1] Patel K. Noninvasive tools to assess liver disease[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2010, 26(3): 227-233
- [2] 裴书芳,丛淑珍,冯占武,等. 实时组织弹性成像诊断肝纤维化[J]. *中国医学影像技术*, 2010, 26(5): 893-895
- [3] 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
- [4] Pissiaia A Jr, Borderie D, Bernard D, et al. APRI and FIB-4 scores are useful after liver transplantation independently of etiology[J]. *Transplant Proc*, 2009, 41(2): 679-681
- [5] 纪冬,邵清,韩萍,等. 瞬时弹性成像联合血清学标志物检测对肝纤维化的诊断效能分析[J]. *解放军医学杂志*, 2011, 36(11): 1136-1138
- [6] Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R, et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study [J]. *Gastroenterology*, 2004, 127(6): 1704-1713
- [7] 刘东红,吕明德,徐辉雄,等. 超声衰减成像技术定量评估肝纤维化的临床研究 [J]. *中国医学影像技术*, 2004, 20(8): 1231-1233
- [8] 陈煜,王宝恩,贾继东,等. 慢性乙型肝炎肝纤维化程度的无创性评估[J]. *中华肝脏病杂志*, 2003, 11(6): 354-357
- [9] Ophir J, Céspedes I, Ponnekanti H, et al. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues[J]. *Ultrason imaging*, 1991, 13(2): 111-134
- [10] 罗净文,白净. 超声弹性成像仿真的有限元分析[J]. *北京生物医学工程*, 2003, 22(2): 99-103
- [11] Moon WK, Huang CS, Shen WC, et al. Analysis of elastographic and B-mode features at sonoelastography for breast tumor classification[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2009, 35(11): 1794-1802
- [12] 巩海燕,林红军,叶新华,等. 实时组织弹性成像鉴别诊断甲状腺实性结节的价值 [J]. *南京医科大学学报:自然科学版*, 2012, 32(8): 1131-1135
- [13] Wang J, Guo L, Shi X, et al. Real-time elastography with a novel quantitative technology for assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B[J]. *Eur J Radiol*, 2012, 81(1): e31-e36
- [14] Kanamoto M, Shimada M, Ikegami T, et al. Real time elastography for noninvasive diagnosis of liver fibrosis[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2009, 16(4): 463-467
- [15] 胡彧,彭晓静,林红军. 实时组织超声弹性成像技术评价慢性乙型肝炎患者肝脏纤维化程度的价值[J]. *江苏医药*, 2012, 38(6): 663-665
- [16] 王娟,艾红,石秀英. 超声弹性成像技术在肝纤维化诊断中的研究进展[J]. *中华超声影像学杂志*, 2010, 19(9): 815-818
- [17] Murphy F, Arthur M, Iredale J. Developing strategies for liver fibrosis treatment[J]. *Expert Opin Investing Drugs*, 2002, 11(11): 1575-1585
- [18] Lee MH, Cheong JY, Um SH, et al. Comparison of surrogate serum markers and transient elastography (fibroscan) for assessing cirrhosis in patients with chronic viral hepatitis[J]. *Dig Dis Sci*, 2010, 55(12): 3552-3560
- [19] Sporea I, Şirli R, Popescu A, et al. Is it better to use two elastographic methods for liver fibrosis assessment? [J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(33): 3824-3829
- [20] Friedrich-Rust M, Ong MF, Herrmann E, et al. Real-time elastography for noninvasive assessment of liver fibrosis in chronic viral hepatitis[J]. *Am J Roentgenol*, 2007, 188(3): 758-764

[收稿日期] 2012-09-05