

组织结构声学定量技术诊断慢乙肝性肝硬化和非酒精性脂肪肝的临床价值

李晓金 郑 慧

摘要 目的 探究组织结构声学定量(ASQ)技术在慢性乙型肝炎肝硬化(CHBC)和非酒精性脂肪肝(NAFLD)诊断中的临床价值。方法 收集30例健康志愿者、40例慢性乙型肝炎肝硬化患者和30例非酒精性脂肪肝患者的超声二维及组织结构声学定量图像,利用该技术软件分析并取得相关参数(redmode、redave、redSD、bluemode、blueave、blueSD及FD ratio)进行统计学分析。同时绘制各参数受试者工作特征(ROC)曲线图。结果 红线参数在3组两两比较中差异均有统计学意义($P < 0.05$)。BlueSD在除正常对照组和慢性乙型肝炎肝硬化组之间外的各组之间差异有统计学意义($P < 0.05$)。bluemode和blueave在3组两两比较中差异均有统计学意义($P < 0.05$)。FD-ratio值在除正常对照组与非酒精性脂肪肝组之间外的各组之间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。慢性乙型肝炎肝硬化组中,ROC评价显示redmode、redave、bluemode及FD ratio的曲线下面积(AUC: 0.940、0.990、0.745、0.920)均大于0.7,诊断价值较高;各参数诊断界值分别为108.32、111.19、15.50、126.84、145.60、26.82及0.16。非酒精性脂肪肝组中,ROC评价显示各参数的曲线下面积(AUC: 0.964、0.951、0.864、0.894、0.852、0.749、0.898)均大于0.7,诊断价值较高;各参数诊断界值分别为100.64、104.31、13.95、119.28、126.99、20.08及0.09。结论 ASQ技术作为一种无创、客观的检查新手段,除了可以定量诊断这两种疾病外,各参数在非酒精性脂肪肝病变的诊断中还具有较高的价值。

关键词 组织结构声学定量技术;慢性乙型肝炎肝硬化;非酒精性脂肪肝;受试者工作特征曲线

中图分类号 R 512.6; R 445.11

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2020)12-1931-05
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2020.12.022

肝硬化是我国常见的慢性肝脏疾病,是各种肝脏疾病最终转归形成的弥漫性肝损害,晚期常出现上消化道出血等一系列并发症,严重威胁患者生命^[1],其中最常见的是慢性乙型肝炎肝硬化

(chronic hepatitis b cirrhosis, CHBC)。脂肪肝是一种主要以肝细胞内脂肪贮积为特征的临床病理综合征,其中最常见的是非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)。二者均属于肝弥漫性病变的范畴。该研究通过组织结构声学定量(acoustic structure quantification, ASQ)技术对肝脏的超声二维图像进行无创分析^[2-4],来定量评估这两种肝脏弥漫性疾病的肝纤维化程度,并比较该技术对这两种疾病的诊断价值,旨在为临床对疾病的早期干预和逆转发展^[5]提供指导。

1 材料与方法

1.1 病例资料 正常对照组:选取2018年3月—2019年3月于本院体检健康者30例,其中男18例,女12例,年龄14~57(37.23 ± 9.09)岁。实验组:①慢性乙型肝炎肝硬化组:参照中华医学会2015版慢性乙型肝炎诊断标准^[6],选取经肝穿刺活检诊断为慢性乙型肝炎肝硬化者40例,男25例,女15例,年龄16~58(38.30 ± 8.95)岁;②非酒精性脂肪肝组:参照非酒精性脂肪性肝病诊疗指南^[7],选取脂肪肝患者30例,其中男22例,女8例,年龄24~52(37.27 ± 8.02)岁,各组一般情况相匹配,差异无统计学意义。

1.2 仪器及图像采集 采用日本东芝公司Aplio500彩色多普勒超声诊断仪,内置ASQ成像软件,选择5.0 MHz凸阵探头。

图像采集:受检者取左侧卧位,充分暴露腹部,先对肝脏左、右叶进行标准切面扫查,然后选择超声探头置于肝右叶第5、6肋间,选取肝实质穿刺感兴趣区并避开明显管道结构,嘱受检者屏住呼吸后开启ASQ技术检测功能,存储动态影像3~4 s。

1.3 软件分析 将导出的动态影像利用ASQ脱机软件进行分析。感兴趣区域取样框面积一般不小于30 mm × 20 mm,取样深度≤6 cm。记录红、蓝2条曲线的众数(mode)、均值(average, Ave)、标准差(SD)和蓝红曲线下面积比值(FD-ratio)。重复8次,去掉极值,取平均值。

2020-05-20 接收

基金项目:安徽省公益性研究联动计划项目(编号:1604f0804027)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院超声科,合肥 230022

作者简介:李晓金,女,住院医师,硕士;

郑 慧,女,教授,主任医师,硕士生导师,责任作者, E-mail: zhenghuiayfysk@163.com

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较选用单因素方差分析及 LSD-*t* 检测, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。使用受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC) 过程时, 以正常对照组为参照, 分别绘制慢性乙型肝炎肝硬化组和非酒精性脂肪肝组的各参数 ROC 曲线图, 计算曲线下面积 (area under the curve, AUC) 并确定界值。

2 结果

2.1 3 组 ASQ 彩色编码图像特点 正常对照组肝脏实质分布较均匀, 呈均匀蓝绿色, 肝内管道走行呈红色 (图 1A), 慢性乙型肝炎肝硬化组肝脏红色区域除肝内管道外, 实质内红色区域也增加, 并呈不规则排列, 蓝色区域面积减小 (图 1B), 非酒精性脂肪肝组肝实质较正常组更加细密、均匀, 肝内管道结构显示欠清, 红色区域面积较小 (图 1C)。

2.2 3 组 ASQ 的 χ^2 值直方图特点 正常对照组两曲线均较平滑, 红线峰值稍大于 100%, 蓝线曲线下面积小 (图 1D)。慢性乙型肝炎肝硬化组红线走行曲折、在横轴分布较正常对照组增宽, 峰值明显大于 100 cm², 蓝线高度和宽度均较正常组增加, 曲线下面积较正常对照组增大 (图 1E)。非酒精性脂

肪肝组红线较正常组分布变窄, 走行平滑, 红线峰值小于 100 cm², 蓝线峰值减低, 曲线下面积较正常对照组减小 (图 1F)。

2.3 3 组 ASQ 的参数比较 红线参数在 3 组两两比较中差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

blueSD 在除正常对照组和慢性乙型肝炎肝硬化组之间外的各组之间差异有统计学意义 ($P < 0.05$), bluemode 和 blueave 在 3 组两两比较中差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。FD-ratio 值在除正常对照组与非酒精性脂肪肝组之间外的各组之间差异有统计学意义 ($P < 0.05$) (表 1)。

表 1 30 例正常对照组、40 例慢性乙型肝炎肝硬化组及 30 例非酒精性脂肪肝组 ASQ 各定量参数值 ($\bar{x} \pm s$)

项目	正常对照组 (<i>n</i> = 30)	慢性乙型肝炎肝硬化组 (<i>n</i> = 40)	非酒精性脂肪肝组 (<i>n</i> = 30)	<i>F</i> 值
redmode	104.66 ± 4.18	114.75 ± 4.51*	97.40 ± 2.17* [△]	178.94
redave	107.61 ± 2.93	117.09 ± 4.12*	101.59 ± 1.68* [△]	209.12
redSD	16.54 ± 2.10	18.14 ± 3.39*	14.09 ± 1.21* [△]	22.06
bluemode	125.03 ± 12.39	131.56 ± 6.55*	110.20 ± 8.56* [△]	46.83
blueave	133.37 ± 10.94	142.08 ± 11.35*	118.50 ± 7.31* [△]	46.21
blueSD	25.43 ± 11.47	28.18 ± 9.60	17.68 ± 5.56* [△]	11.43
FD ratio	0.10 ± 0.04	0.34 ± 0.25*	0.04 ± 0.02 [△]	35.25

与正常对照组比较: * $P < 0.05$; 与慢性乙型肝炎肝硬化组比较: [△] $P < 0.05$

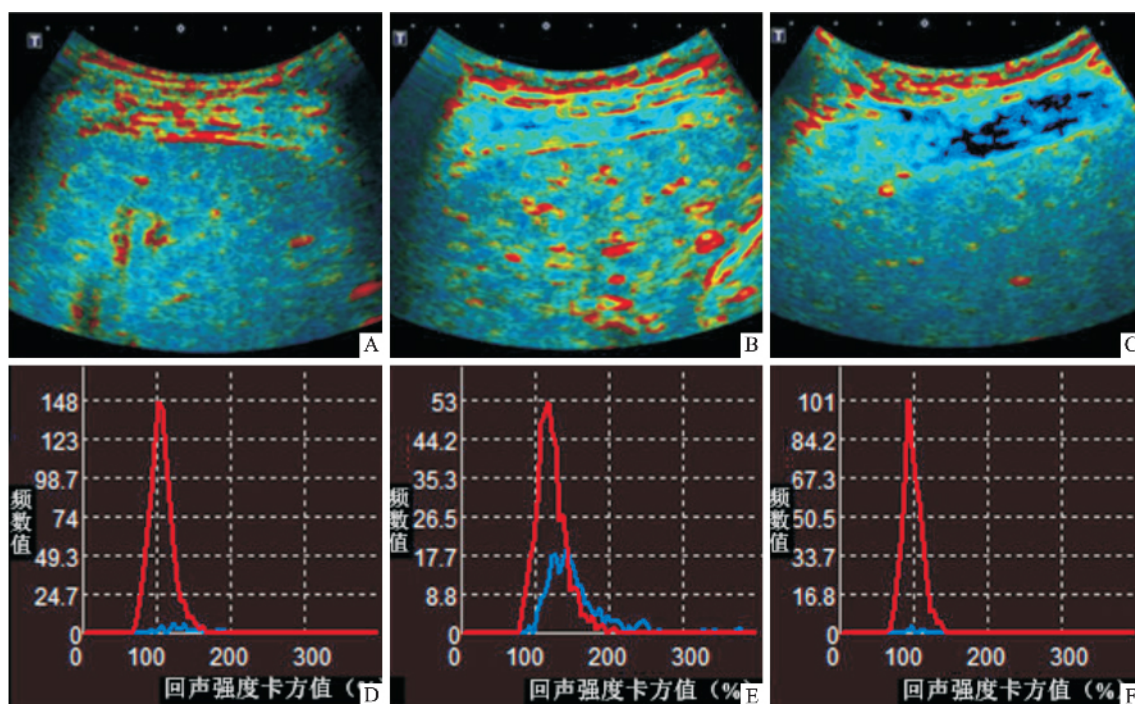


图 1 3 组 ASQ 彩色编码图和频数直方图

A、B、C: 正常对照组、慢性乙型肝炎肝硬化组及非酒精性脂肪肝组 ASQ 彩色编码图; D、E、F: 正常对照组、慢性乙型肝炎肝硬化组及非酒精性脂肪肝组 ASQ 频数直方图

2.4 慢性乙型肝炎肝硬化组和非酒精性脂肪肝组 ROC 参数比较 慢性乙型肝炎肝硬化组 ROC 评价显示 redmode、redave、bluemode 和 FD ratio ROC 的 AUC 均大于 0.7; redSD、blueave 和 blueSD 的 AUC 小于 0.7(表 2)。非酒精性脂肪肝组 ROC 评价显示 redmode、redave、redSD、bluemode、blueave、blueSD 和 FD ratio ROC 的 AUC 均大于 0.7(表 3)。

两实验组相关参数的 ROC 曲线见图 2。

表 2 ASQ 相关参数诊断慢性乙型肝炎肝硬化的 ROC 曲线参数

项目	面积	标准误	P 值	95% CI		界值	灵敏度 (%)	特异度 (%)
				下限	上限			
redmode	0.940	0.026	<0.001	0.889	0.990	108.32	95	80
redave	0.990	0.008	<0.001	0.974	1.000	111.19	100	93
redSD	0.623	0.069	0.079	0.487	0.759	15.50	90	40
bluemode	0.745	0.066	<0.001	0.615	0.875	126.84	85	73
blueave	0.699	0.063	0.005	0.576	0.822	145.60	38	93
blueSD	0.597	0.070	0.169	0.459	0.734	26.82	60	80
FD ratio	0.920	0.032	<0.001	0.857	0.983	0.16	75	100

表 3 ASQ 相关参数诊断非酒精性脂肪肝的 ROC 曲线参数

项目	面积	标准误	P 值	95% 置信区间		界值	灵敏度 (%)	特异度 (%)
				下限	上限			
redmode	0.964	0.021	<0.001	0.923	1.000	100.64	87	100
redave	0.951	0.024	<0.001	0.904	0.999	104.31	80	100
redSD	0.864	0.045	<0.001	0.776	0.952	13.95	100	57
bluemode	0.894	0.046	<0.001	0.804	0.984	119.28	80	100
blueave	0.852	0.050	<0.001	0.754	0.951	126.99	73	93
blueSD	0.749	0.064	0.001	0.624	0.874	20.08	73	73
FD ratio	0.898	0.042	<0.001	0.816	0.980	0.09	73	100

3 讨论

组织结构声学定量技术对肝组织的原始回波信号具有高度敏感性,仪器内置了以正常肝组织回波信号的数据作为基准,然后采集实测肝组织回声信号,对感兴趣区域内回波振幅的强度数据与内置的基准数据通过卡方检验分析两者的差异性。ASQ 分析软件处理实测肝组织回波信号后得到包含红蓝两条曲线的卡方直方图,其分别代表感兴趣区域内的正常回声及高回声强度的取样点计算得到的卡方直方图,其值越大,表明肝组织的回声信号均匀性越差。这种量化的差异性更直观的为诊断的准确性提供了客观依据。已有实验证实该技术对肝脏纤维化及脂肪肝的定量分析有很高的相关性^[8-11]。

基于肝组织病理学检查一直被认为是肝脏弥漫性疾病诊断的“金标准”,但因其具有创伤性及可重复性差的缺点,不利于随访及临床普及,并存在取样

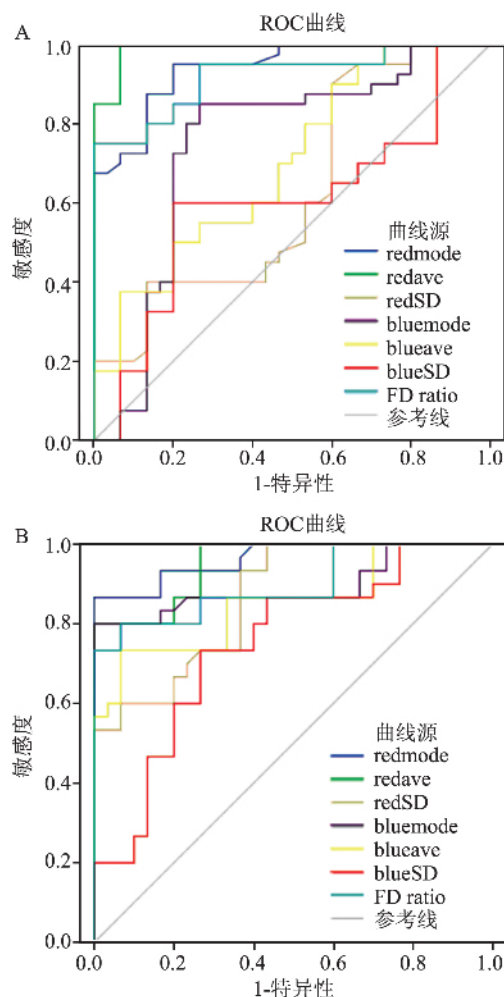


图 2 ASQ 相关参数诊断慢性乙型肝炎肝硬化和非酒精性脂肪肝的 ROC 曲线图

A: 慢性乙型肝炎肝硬化组; B: 非酒精性脂肪肝组

误差导致的诊断不准确^[12]。本研究即是应用 ASQ 技术对慢性乙型肝炎肝硬化患者及非酒精性脂肪肝患者的肝脏做定量分析,无创诊断并比较 ASQ 技术在这两种疾病中的应用价值。

本研究通过 ASQ 技术对正常肝组织及慢性乙型肝炎肝硬化患者及非酒精性脂肪肝患者肝脏的原始回波信号进行分析对比后,发现慢性乙型肝炎肝硬化组各参数值均较正常者增大,除参数 blueSD 外,其与正常对照组的差异均有统计学意义 ($P < 0.05$);说明慢性乙型肝炎肝硬化组的肝脏质地的原始回波信息偏离了均匀状态,肝组织纤维化导致其信号分布不均,可能是由于随机高回声强度样本过多,导致两组纤维化信号强度差异较小。非酒精性脂肪肝组各定量参数值均较正常对照组减小,除参数 FD ratio 外,其与正常对照组的差异均有统计学意义 ($P < 0.05$);说明非酒精性脂肪肝组的

肝脏原始回波信号接近均匀状态,肝组织分布较均匀,可能是由于样本量较小,两组之间存在数据重叠,导致肝实质总体回声强度差异不明显。

本研究还对各定量参数诊断慢性乙型肝炎肝硬化和非酒精性脂肪肝的受试者工作特征曲线进行分析。显示慢性乙型肝炎肝硬化组各参数诊断界值分别为 108.32、111.19、15.50、126.84、145.60、26.82 和 0.16。其中 redmode、redave 和 FD ratio 的 AUC 均大于 0.9,诊断价值较高; bluemode 的 AUC 介于 0.7~0.9 之间,诊断价值中等; redSD、blueave 和 blueSD 的 AUC 介于 0.5~0.7 之间,诊断价值较低。非酒精性脂肪肝组各参数诊断界值分别为 100.64、104.31、13.95、119.28、126.99、20.08 和 0.09。其中 redmode 和 redave 的 AUC 大于 0.9,诊断价值较高; redSD、bluemode、blueave、blueSD 和 FD ratio ROC 的 AUC 介于 0.7~0.9 之间,诊断价值中等。说明 ASQ 各参数对非酒精性脂肪肝患者均具有较好的诊断价值,而对于慢性乙型肝炎肝硬化患者而言,仅 redmode、redave、bluemode 和 FD ratio 具有较好的诊断价值。

综上所述,ASQ 技术是一种无创、可重复性高的声学定量诊断方法,其能客观地反映肝脏质地的声学特性。本研究显示 ASQ 技术除了可以定量诊断这两种疾病外,其参数中 redmode、redave、bluemode 和 FD ratio 对慢性乙型肝炎肝硬化具有较好的诊断价值,而各参数对非酒精性脂肪肝患者均具有较好的诊断价值。该技术的众多优势,除了可避免操作者的主观性以外,还可以通过各参数值对这两种疾病进行早期筛查,并利用其参数值变化动态观察临床对两者的治疗效果,具有潜在的临床应用前景。

参考文献

- [1] Pinzani M, Rosselli M, Zuckermann M. Liver Cirrhosis[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2011 25(2): 281 - 90.
- [2] 王云忠,王学梅,李银燕,等. 组织结构声学定量技术在肝脏弥漫性病变中的应用价值[J]. 世界华人消化杂志, 2013(5): 448 - 53.
- [3] Kuroda H, Kakisaka K, Kamiyama N, et al. Non-invasive determination of hepatic steatosis by acoustic structure quantification from ultrasound echo amplitude[J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(29): 3889 - 95.
- [4] 张启迪, 陆伦根. 无创肝纤维化/肝硬化评估技术的现状[J]. 中华肝病杂志 2018 26(5): 325 - 7.
- [5] Marcellin P, Gane E, Buti M, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study [J]. Lancet, 2013, 381(9865): 468 - 75.
- [6] 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎诊断标准(2015 年版)[J]. 中西医结合肝病杂志, 2015, 25(6): 384 - 6.
- [7] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018 年更新版) [J]. 实用肝脏病杂志, 2018, 21(2): 177 - 86.
- [8] 解欣欣, 郑慧, 万颖. ASQ 技术评价慢乙型肝炎纤维化的应用价值[J]. 安徽医科大学学报, 2016, 51(10): 1529 - 33.
- [9] 许永波, 周琦, 姜珏, 等. 声学组织定量技术定量诊断脂肪肝价值[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2013, 27(11): 1086 - 8.
- [10] 薛蓉, 陈红天, 刘亮, 等. 组织声学定量技术在肝硬化 Child-Pugh 分级中应用研究[J]. 医学临床研究, 2015(3): 489 - 91.
- [11] 张敏, 张花. 组织结构声学定量技术无创评估慢性乙型肝炎肝纤维化的临床研究[J]. 现代医药卫生, 2020, 36(1): 1 - 4.
- [12] 周保仓, 曹亚伟, 丁艳玲, 等. 彩超引导下肝穿刺活检诊断慢性乙肝患者肝纤维化程度[J]. 局解手术学杂志, 2018, 27(11): 835 - 8.

Clinical value of ASQ in the diagnosis of chronic hepatitis b cirrhosis and non-alcoholic fatty liver disease

Li Xiaojin Zheng Hui

(Dept of Medical Ultrasonics, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Objective To evaluate the diagnostic value of acoustic structure quantification (ASQ) technique in chronic hepatitis b cirrhosis and non-alcoholic fatty liver disease. **Methods** Thirty healthy volunteers, forty patients with chronic hepatitis b cirrhosis and thirty patients with non-alcoholic fatty liver disease were examined by ASQ. The ultrasonic two-dimensional and ASQ images were collected and analyzed. The relevant parameters (redmode, redave, redSD, bluemode, blueave, blueSD and FD ratio) were statistically analyzed. Receiver-operating characteristic (ROC) curves were drew for each parameter. **Results** The difference of red line parameters was sta-

tistically significant between each two groups ($P < 0.05$). BlueSD showed statistically significant differences among all groups except the normal control group and the chronic hepatitis b cirrhosis group ($P < 0.05$), while the difference of blue mode and blue ave was statistically significant between each two groups ($P < 0.05$). There were statistically significant differences in FD-ratio between all groups except the normal control group and the non-alcoholic fatty liver group ($P < 0.05$). In chronic hepatitis b cirrhosis group, the ROC evaluation showed that the area under the curve (AUC) of red mode, red ave, blue mode and FD ratio (0.940, 0.990, 0.745, 0.920) were greater than 0.7, with higher diagnostic value. The corresponding critical values were 108.32, 111.19, 15.50, 126.84, 145.60, 26.82 and 0.16 respectively. In the non-alcoholic fatty liver group, the ROC evaluation showed that the AUC of each parameter (0.964, 0.951, 0.864, 0.894, 0.852, 0.749, 0.898) was greater than 0.7, indicating higher diagnostic value. The corresponding critical values were 100.64, 104.31, 13.95, 119.28, 126.99, 20.08 and 0.09 respectively. **Conclusion** As a new non-invasive and objective examination method, ASQ technology can not only quantitatively diagnose these two diseases, but also has high value in the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease.

Key words acoustic structure quantification technology; chronic hepatitis b cirrhosis; non-alcoholic fatty liver disease; receiver operating characteristic curve

(上接第 1930 页)

Investigation of potential biomarkers and candidate therapeutic drugs of endometriosis utilizing bioinformatics analysis

Zhao Xuxu^{1,2}, Zhao Weidong^{1,2}, Zhang Jinghe³, et al

(¹Dept of Obstetrics and Gynecology, Anhui Provincial Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei 230001; ²Dept of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Hefei 230031; ³Institute of Immunology and The CAS Key Laboratory of Innate Immunity and Chronic Disease, School of Life Science and Medical Center, University of Science and Technology of China, Hefei 230027)

Abstract Objective To investigate the differentially expressed genes (DEGs) and their functions in endometriosis and to screen potential biomarkers and candidate therapeutic drugs. **Methods** The stromal cells in ectopic endometrium and normal endometrial tissue were sorted by magnetic beads and analyzed for gene expression profile. Combined with the similar chip data on the same platform available in the GEO database, the DEGs were screened using the limma software package and empirical Bayes method, and GO and KEGG enrichment analysis was performed. The STRING database was queried for PPI interaction network analysis to screen the core pathogenic genes. Then, the CMAP database was retrieved to screen the drug-like small molecules. **Results** There were significant differences in the expression of 869 genes in ectopic endometrium, of which 17 were up-regulated while 852 were down-regulated. GO enrichment analysis showed that the DEGs mainly regulated receptor ligand activity, channel activity and passive transmembrane transporter activity. KEGG enrichment analysis found that DEGs mostly mediated neuroactive ligand-receptor interaction pathway, cytokine-cytokine receptor interaction pathway and IL-17 signaling pathway. PPI network showed that FPR2, SAA1, RLN3, CXCL8, FPR1, PF4, CCR7 and CXCL5 were the core pathogenic genes. The CMAP database showed that thioronine and flunarizine had potential value in the treatment of endometriosis. **Conclusion** FPR2, SAA1, RLN3, CXCL8, FPR1, PF4, CCR7 and CXCL5 are potential biomarkers for endometriosis. Liothyronine and flunarizine are drug candidates for the treatment of endometriosis.

Key words endometriosis; biomarkers; candidate therapeutic drugs; bioinformatics