

网络出版时间: 2019-5-9 10:22 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.r.20190506.1438.034.html>

实时与瞬时弹性成像在肝纤维化评价中的应用

翟哲^{1,2}, 张超学¹

摘要 目的 探讨超声实时组织弹性成像(RTE)与瞬时弹性成像(FS)在慢性乙肝患者肝纤维化程度评价中的应用价值。方法 选取210例慢性乙肝患者作为观察组,另选取120例健康志愿者作为对照组。对两组研究对象实施超声RTE与FS检查,观察组最终通过穿刺活检确定肝纤维化程度。对比两组研究对象的肝纤维化指数、肝脏硬度值,分析RTE、FS检查指标与肝纤维化程度的关系。结果 对照组与观察组各亚组的应变均值(MEAN)、标准偏差(SD)、复杂度(COMP)、偏度(SKEW)、蓝色领域百分比(AREA)值比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。观察组中,F0期患者的MEAN、SD、COMP、SKEW、AREA值与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。随着肝纤维化分期的升高,MEAN呈现出下降趋势(F0期>F1期>F2期>F3期>F4期),SD、COMP、SKEW、AREA水平均呈现出升高趋势(F0期<F1期<F2期<F3期<F4期)。对照组与观察组各亚组的肝纤维化指数(LF Index)、肝硬度值(LSM)比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。LF Index、LSM均随着肝纤维化分期的升高而升高。相关性分析显示LF Index、LSM与肝纤维化分期均呈正相关性($P < 0.05$)。以F2期为分界点,LF Index和LSM值的ROC曲线下面积(AUC值)分别为0.892和0.905,以F3期为分界点,LF Index和LSM值的AUC值分别为0.886和0.872。结论 超声RTE与FS检查均能有效评估慢性乙肝患者的肝纤维化程度,二者对肝纤维化程度的评估能力相当,且都具有无创、快速的优点。

关键词 肝纤维化; 慢性乙肝; 瞬时弹性成像; 实时组织超声弹性成像

中图分类号 R 445.1

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2019)05-0817-04

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2019.05.034

早期肝纤维化具有可逆性,所以早期评估肝纤维程度,尽早采取干预措施对于逆转肝纤维化具有重要作用^[1]。对于肝纤维化的评估,临床目前多采

用血清生化检测、肝组织病理检查及影像学检查。传统超声对失代偿期肝硬化的诊断价值已得到广泛证实,但对肝纤维化程度及早期肝硬化的诊断价值则十分有限。肝穿刺病理活检虽是诊断肝纤维化的金标准,但有取材小、可重复性差、有创、风险大等缺点,对于肝纤维化的诊断临床有一定局限性^[2]。瞬时弹性成像(FibroScan,FS)和实时组织超声弹性成像(real-time tissue ultrasound elastography,RTE)分别通过测定肝脏硬度值和半定量分析组织或病变的弹性改变来诊断肝纤维化或肝硬化程度^[3]。该研究旨在明确RTE与FS在慢性乙肝患者肝纤维化程度评价中的应用价值,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 病例资料 选取安徽医科大学第一附属医院在2015年5月~2018年5月接诊的210例慢性乙肝患者作为观察组。纳入标准:符合《慢性乙型肝炎防治指南(2015更新版)》^[4]制定的慢性乙肝或慢性乙肝肝硬化诊断标准;经血清及病毒标志物检测确诊为乙型肝炎;本研究通过了医院伦理委员会批准;患者自愿参与研究并签署了知情同意书。排除标准:合并乙肝及乙肝肝硬化以外的肝病者(如甲肝、丙肝、丁肝、酒精性肝病、肝吸虫感染性肝病、自身免疫性肝病等);合并与肝纤维化有关的肝外疾病(如肾功能衰竭、风湿病、糖尿病、系统性红斑狼疮等)。其中男115例,女95例,年龄19~62(37.51 ± 12.87)岁。另选取同期进行健康体检的120例健康志愿者作为对照组,入组对象无病毒性肝炎或脂肪肝病,肝功能正常,无酗酒史或长期用药史。男69例,女51例,年龄21~64(38.63 ± 11.28)岁。两组研究对象的性别构成比与年龄比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法 仪器选用法国Echosens公司生产的FibroScan 502彩超仪(瞬时弹性成像)和Hitachi公司生产的HI Vision Preirus彩超仪(实时组织弹性成像)。两组研究对象均行超声RTE与FS检查,观察组患者在完成影像学检查后,在超声引导下进行穿刺,取肝组织进行病理学检查。

2019-01-10 接收

基金项目:安徽省自然科学基金(编号:1708085MH205)

作者单位:¹安徽医科大学第一附属医院超声科,合肥 230022

²安徽省淮南市新华医疗集团北方医院超声科,淮南 232082

作者简介:翟哲,女,副主任医师;

张超学,男,副教授,主任医师,博士生导师,责任作者,E-mail: zcxay@163.com

1.2.1 RTE 检查 受检者取平卧位,右手上抬放于耳侧,将探头置于右肋间进行扫查,观察右肝前叶情况。选择合适切面转换至 SWE 模式,使弹性成像取样框位于右肝包膜下 1 cm 的肝实质处,注意避开肋骨阴影与肝内粗大管道结构。嘱受检者屏住呼吸 3~5 s,当弹性应变曲线呈现 5 个稳定波形后冻结图像。读取相关变量:应变均值(MEAN)、标准偏差(SD)、峰度(KURT)、偏度(SKEW)、复杂度(COMP)、相关性(CORR)、均等性(ENT)、杂乱度(IDM)、蓝色领域百分比(AREA),重复操作 5 次最终取平均值。根据测得相关数值,计算肝纤维化指数(LF Index) = $0.043 \text{ AREA} + 4.520 \text{ KURT} + 0.033 \text{ MEAN} - 1.002 \text{ SKEW}$ 。

1.2.2 FS 检查 受检者取平卧位,右手上抬放于耳侧,将换能器探头置于右肋间进行扫查,探头垂直于皮肤,固定测量位置。按下探头按钮开始进行图像采集,通过软件自动分析测定图像采集是否成功,测定肝硬度值(LSM),成功测定 10 次后取中位数,若偏差超过中位数的 1/3,或者操作成功次数不足 60 次,均视为无效,需重新测定采集。

1.2.3 肝组织病理学检查 超声检查后 24 h 内完成肝穿刺病理活检。使用 18 G 一次性自动活组织穿刺针行经皮肝穿刺,穿刺位置与 RTE 检查及 FS 检查为同一部位,以获取标本。获取肝组织标本后,使用 4% 的甲醛进行固定,采集的肝组织标本长度不得短于 1.5 cm,且包含的汇管区数量要 ≥ 6 个。由两名病理医师独立阅片,病理分期参考《病毒性肝炎防治方案》指定的慢性肝炎纤维化分期标准:无肝纤维化为 F0 期;汇管区纤维化扩大,局限窦周及小叶内纤维化为 F1 期;汇管区周围纤维化,小叶结构保留,形成纤维间隔为 F2 期;纤维间隔形成,小叶结构紊乱为 F3 期;早期肝硬化为 F4 期。

1.3 观察指标 根据肝纤维化分期的不同,将观察

组患者分为 5 个亚组,对比对照组与观察组各亚组的 RTE 与 FS 检测结果;分析 RTE、FS 检测指标与肝纤维化分期的相关性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 20.0 软件对数据进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,Leven 检验方差齐性,若 $P < 0.05$ 则组间比较采用 Dunnett's T3 法,若 $P > 0.05$ 则采用 SNK- q 法。肝纤维化分期与各项超声检查指标符合正态分布数据时相关性采用 Pearson 相关分析,反之采用 Spearman 相关分析。利用 ROC 曲线分析 RTE、FS 对肝纤维化的诊断准确性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 RTE 检测指标对比 经肝组织病理活检显示,观察组中 F0 期 35 例、F1 期 61 例、F2 期 38 例、F3 期 44 例、F4 期 32 例。对照组与观察组各亚组的 KURT、ENT、IDM、CORR 比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);观察组中,F0 期患者的 MEAN、SD、COMP、SKEW、AREA 值与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。对照组与观察组各亚组的 MEAN、SD、COMP、SKEW、AREA 值比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。随着肝纤维化分期的升高,MEAN 呈现出下降趋势(F0 期 $>$ F1 期 $>$ F2 期 $>$ F3 期 $>$ F4 期),SD、COMP、SKEW、AREA 值均呈现出升高趋势(即 F0 期 $<$ F1 期 $<$ F2 期 $<$ F3 期 $<$ F4 期)。见表 1。

2.2 LF Index、LSM 水平 与对照组比较,观察组的 LF Index 值 F0 期 $<$ F1 期 $<$ F2 期 $<$ F3 期 $<$ F4 期($F = 25.41, P < 0.05$);与对照组比较,观察组的 LSM 值 F0 期 $<$ F1 期 $<$ F2 期 $<$ F3 期 $<$ F4 期($F = 28.22, P < 0.05$)。对照组与观察组各亚组的 LF Index、LSM 值比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 对照组与观察组各亚组的 RTE 检测指标比较($\bar{x} \pm s$)

RTE 参数	对照组($n=120$)	观察组($n=210$)					F 值	P 值
		F0 期	F1 期	F2 期	F3 期	F4 期		
MEAN	120.31 \pm 3.47	121.07 \pm 2.78	114.85 \pm 3.12*	103.39 \pm 3.27*	101.17 \pm 3.52*	89.73 \pm 4.29*	63.54	<0.05
SD	34.14 \pm 4.36	33.91 \pm 5.53	46.33 \pm 5.02*	52.73 \pm 5.26*	61.89 \pm 4.92*	68.36 \pm 5.80*	76.25	<0.05
COMP	18.77 \pm 5.57	19.31 \pm 4.29	26.31 \pm 5.13*	28.23 \pm 5.42*	34.84 \pm 5.93*	41.24 \pm 8.26*	36.34	<0.05
SKEW	-0.11 \pm 0.01	-0.09 \pm 0.02	0.14 \pm 0.05*	0.26 \pm 0.07*	0.36 \pm 0.12*	0.43 \pm 0.15*	42.01	<0.05
KURT	2.48 \pm 0.83	2.50 \pm 0.76	2.52 \pm 0.73	2.49 \pm 0.76	2.41 \pm 0.66	2.52 \pm 0.76	1.32	>0.05
AREA	3.71 \pm 1.12	3.93 \pm 1.39*	12.43 \pm 3.25*	23.26 \pm 5.47*	27.65 \pm 4.85*	39.31 \pm 6.16*	56.31	<0.05
ENT	3.50 \pm 1.12	3.55 \pm 1.09	3.49 \pm 1.23	3.66 \pm 1.47	3.42 \pm 1.15	3.40 \pm 1.15	0.65	>0.05
IDM	0.12 \pm 0.04	0.11 \pm 0.03	0.12 \pm 0.07	0.11 \pm 0.06	0.10 \pm 0.09	0.12 \pm 0.05	0.78	>0.05
CORR	0.91 \pm 0.23	0.96 \pm 0.25	0.97 \pm 0.20	0.98 \pm 0.31	0.91 \pm 0.24	0.96 \pm 0.20	1.04	>0.05

与对照组比较: * $P < 0.05$

表2 观察组的 LF Index、LSM 水平比较($\bar{x} \pm s$)

RTE 参数	对照组($n=120$)	观察组($n=210$)					F 值	P 值
		F0 期	F1 期	F2 期	F3 期	F4 期		
LF Index	2.68 ± 0.96	$2.72 \pm 0.84^*$	$3.12 \pm 1.21^*$	$3.70 \pm 1.32^*$	$4.10 \pm 0.96^*$	$4.68 \pm 1.10^*$	25.41	<0.05
LSM	5.51 ± 1.09	$5.92 \pm 1.23^*$	$6.32 \pm 2.21^*$	$14.05 \pm 3.33^*$	$21.06 \pm 5.27^*$	$22.78 \pm 5.36^*$	28.22	<0.05

与对照组比较: * $P < 0.05$

LF Index、LSM 值均随着肝纤维化分期的升高而升高。见表2。

2.3 LF Index、LSM 与肝纤维化分期的相关性
相关性分析显示 LF Index、LSM 与肝纤维化分期均呈正相关性($P < 0.05$)。见表3。

表3 LF Index、LSM 与肝纤维化分期的相关性

指标	相关系数 ρ	P 值
LF Index	0.733	0.015
LSM	0.710	0.021

2.4 ROC 曲线下面积 以 F2 期为分界点, LF Index 和 LSM 值的 ROC 曲线下面积(AUC 值)分别为 0.892(95% CI: 0.758 ~ 0.925) 和 0.905(95% CI: 0.815 ~ 0.992) 见图1。以 F3 期为分界点, LF Index 和 LSM 值的 AUC 值分别为 0.886(95% CI: 0.826 ~ 0.964) 和 0.872(95% CI: 0.814 ~ 0.910) 见图2。

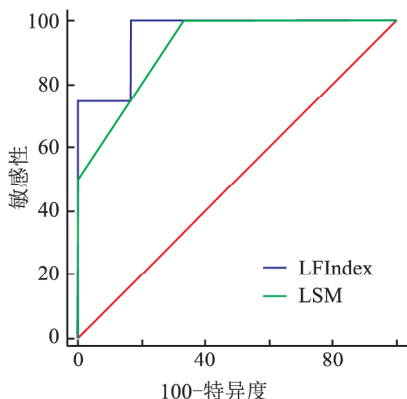


图1 LF Index 与 LSM 值的 ROC 曲线(以 F2 期为分界点)

3 讨论

影像学检查主要通过观察肝脏组织形态学变化来判定肝纤维化程度。临床常用的检查方式有超声、MRI、CT 等^[5]。其中,超声检查是慢性肝炎影像学检查中使用率最高的一种方法。

超声弹性成像技术的发展为超声量化评估肝纤维化程度开辟了新的途径。目前,临床用于评估肝纤维化程度的超声弹性成像方法主要有 FS 与 RTE 两种。欧洲和美国肝病学会均对 FS 在肝病诊断中

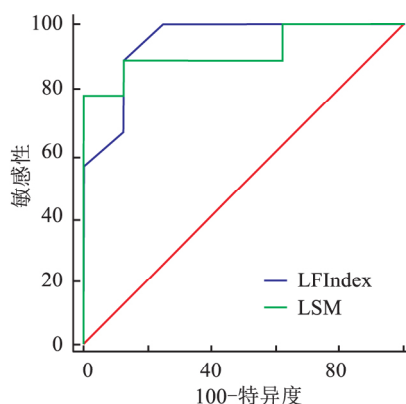


图2 LF Index 与 LSM 值的 ROC 曲线(以 F3 期为分界点)

的应用价值给予了充分肯定,并建议临床采用 FS 等无创影像学手段作为肝组织活检诊断肝纤维化程度的补充或替代手段^[6]。有研究^[7]提示, LSM 值 > 10.8 kPa 的慢性乙肝患者,发生肝纤维化的可能性更大,而 < 5.15 kPa 的慢性乙肝患者无明显纤维化改变,因此临床可通过 LSM 值来初步筛查有必要实施抗病毒治疗的患者。本次研究结果显示,对照组与观察组各亚组的 LSM 值比较,差异均有统计学意义, LSM 值均随着肝纤维化分期的升高而升高,并且 LSM 与肝纤维化分期呈正相关。在诊断价值方面, LSM 值的 AUC 值分别为 0.905 和 0.872(分别以 F2 期和 F3 期为分界点), AUC 值均 > 0.85, 说明 LSM 值对肝纤维化有较高的诊断价值。这一结果与李昶玥等^[8]国内外多篇文献报道结论相符,说明 FS 对肝纤维化有较高的诊断敏感性,通过进行 FS 检测 LSM 值可为临床诊断肝纤维化和制定抗病毒治疗方案提供指导。但 FS 仍有一定局限性,因 FS 是一维成像系统,取样范围局限,并且无法做常规超声成像,常不能避开肝内大血管而对测量结果产生干扰。

近年来发展起来的新一代 RTE 技术结合组织弥散定量分析软件,能利用多元线性回归方程计算出 LF Index 值,更直观便捷地评估肝纤维化程度。本次研究结果显示:随着肝纤维化分期的升高, MEAN 呈现出下降趋势(F0 期 > F1 期 > F2 期 > F3 期 > F4 期), SD、COMP、SKEW、AREA 以及 LF Index

均呈现升高趋势(即 F0 期 < F1 期 < F2 期 < F3 期 < F4 期)。这是因为随着肝纤维化分期的升高,肝纤维组织增生越来越多,肝细胞排列更加紧密,肝组织硬度更高,肝组织受压后位移更小,所以蓝色区域面积更大,肝纤维化指数更高。本研究结果还显示 LF Index 与肝纤维化分期均呈正相关,分别以 F2 分期和 F3 分期为分界点,LF Index 的 AUC 值分别为 0.892、0.886。这一结果与刘芳等^[9]的报道结论相符,说明 RTE 对肝纤维化程度有较高的诊断价值。分别以 F2 分期和 F3 分期为分界点,超声 RTE 与 FS 检查的 AUC 值均较为接近,且均 > 0.85,说明两种超声成像方式对肝纤维化程度诊断均有较高的价值,且二者的诊断效能接近。

参考文献

- [1] 李颖,黄岩花,陈方红. 超声弹性成像联合血清标志物评估慢性乙型肝炎纤维化的价值研究[J]. 中国现代医生, 2018, 56(1): 123-6.
- [2] 李晶晶,代倩,马双双等. 瞬时弹性成像联合血清 HBsAg 水平对慢性 HBV 感染者肝纤维化的无创诊断价值[J]. 安徽医

- 科大学学报, 2017, 52(4): 537-41.
- [3] 刘丹,朱清静,万十千. 瞬时弹性成像技术检测肝脾硬度值对乙型肝炎肝硬化患者食管静脉曲张破裂出血的预测价值[J]. 中国医学装备, 2017, 14(4): 80-3.
- [4] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 更新版)[J]. 中华传染病杂志, 2015, 33(11): 641-62.
- [5] 石俊英,张斯佳,史景璐等. 经量化扩散加权成像与超声剪切波弹性成像对乙型肝炎相关性肝纤维化比较分析[J]. 中国临床医学影像杂志, 2017, 28(6): 447-9.
- [6] Xu S H, Li Q, Hu Y P, et al. Development of a model based on biochemical, real-time tissue elastography and ultrasound data for the staging of liver fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis B[J]. *Mol Med Rep* 2016, 14(4): 3609-19.
- [7] Xu L, Lu W, Li P, et al. A comparison of hepatic steatosis index, controlled attenuation parameter and ultrasound as noninvasive diagnostic tools for steatosis in chronic hepatitis B[J]. *Dig Liver Dis* 2017, 49(8): 910-7.
- [8] 李昶玥,郑颖,张嫒等. 实时二维剪切波弹性成像技术无创评价肝纤维化程度及其与病理分期的相关性研究[J]. 临床超声医学杂志, 2018, 20(8): 518-21.
- [9] 刘芳,魏琳,王珊珊等. 瞬时弹性成像技术联合血清学指标对慢性乙型肝炎肝纤维化的诊断价值研究[J]. 中国全科医学, 2016, 19(25): 3039-44.

Application of real-time tissue elastography and FibroScan in evaluation of liver fibrosis

Zhai Zhe^{1,2}, Zhang Chaoxue¹

(¹Dept of Ultrasound, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022;

²Dept of Ultrasound, North Hospital, Xinhua Medical Group, Huainan City, Anhui Province, Huainan 232082)

Abstract Objective To investigate the value of real-time tissue ultrasound elastography (RTE) and FibroScan (FS) in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. **Methods** A total of 210 patients with chronic hepatitis B were studied to develop the liver fibrosis index. 120 healthy volunteers were served as a control group. Liver elasticity was measured with ultrasound RTE and FS examination. The stage of liver fibrosis was determined by percutaneous liver biopsy. The liver fibrosis index and liver hardness values of the two groups were compared, and the relationship between RTE and FS examination indexes and liver fibrosis degree were analyzed. **Results** The different of MEAN, SD, COMP, SKEW and AREA value of the control group and the observation group were significant ($P < 0.05$). In the observation group, the MEAN, SD, COMP, SKEW, and AREA values of the F0 patients were not significantly different from those of the control group ($P > 0.05$). MEAN shows a downward trend (F0 phase > F1 phase > F2 phase > F3 phase > F4 phase). The SD, COMP, SKEW and AREA levels showed an increasing trend with the increase of liver fibrosis stage (F0 phase < F1 phase < F2 phase < F3 phase < F4 phase). The LF Index and LSM values of the control group and the observation group were significantly different ($P < 0.05$), LF Index and LSM values increased with the increase of liver fibrosis stage. Correlation analysis showed that LF Index, LSM and liver fibrosis stage were positively correlated ($P < 0.05$). Taking the F2 phase as the demarcation point, the area under the ROC curve (AUC value) of the LF Index and the LSM value respectively were 0.892 and 0.905. Taking the F3 phase as the demarcation point, the AUC values of the LF Index and the LSM value respectively were 0.886 and 0.872. **Conclusion** Both ultrasound RTE and FS can effectively evaluate the degree of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. The evaluation of liver fibrosis is equivalent, and the advantages of non-invasive and rapid between two inspection methods.

Key words liver fibrosis; chronic hepatitis B; FibroScan; real-time tissue ultrasound elastography