

网络出版时间: 2018-8-2 09:40 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20180731.1310.032.html>

超声波数域衰减系数评估早期肝纤维化在体实验初步研究

丁腾云^{1,2}, 邱文倩¹, 王亚丹³, 张嘉靖¹, 郑驰超³, 张超学¹

摘要 探索超声波数域衰减系数评估早期肝纤维化在体实验的可行性。以肝脏近场区域为参照对象, 以其远场肝脏为感兴趣区域, 采集 36 例参与者肝脏波束形成后射频信号 (PRF) 数据及肝脏穿刺活检病理, 采用波数域衰减系数计算方法对 PRF 信号进行处理, 并与肝纤维化分级对照分析。36 例参与者病理分期分为 S0 ~ S2 期, 其衰减系数分别为 (0.0904 ± 0.0187) 、 (0.1267 ± 0.0251) 、 (0.1411 ± 0.0310) 。随着肝纤维程度增加, 肝脏波数域衰减系数呈增高趋势, 与肝纤维化分期具有较好相关性。波数域衰减系数在早期肝纤维化不同分期中有显著差异, 该方法具有在体无创评估肝纤维化的潜能。

关键词 超声; 射频信号; 衰减系数; 肝纤维化

中图分类号 R 445.1

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2018)09-1469-04

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2018.09.032

肝脏穿刺活检病理诊断是目前诊断肝纤维化的“金标准”, 但临床应用依然受到取样误差、出血风险、患者依从性低等因素限制^[1-2]。肝活检的局限性引起许多研究者开发非侵入性的肝纤维化诊断方法。超声弹性成像在判断中晚期肝纤维化具有较高的准确度, 对早期肝纤维化诊断依然不容乐观^[3]。最近的研究^[4-7]使用组织结构声学定量技术评估肝纤维化, 研究显示这种技术有利于早期肝纤维化的临床诊断。有研究者对不同肝纤维化的人类肝脏组织标本进行离体实验, 测试他们区分各肝纤维化分期的能力, 取得了较好的结果^[5-8]。该研究使用临床获取的在体肝脏超声波束形成后射频 (post-beam-forming radio frequency, PRF) 数据, 提出一种波数域

衰减系数 (wavenumber domain attenuation coefficient, W-AC) 方法, 对比 W-AC 与肝纤维化组织学评分之间的关系, 分析 W-AC 在体实验中对早期肝纤维化判断能力。

1 材料与方法

1.1 在体波数域衰减系数计算方法 与离体的单阵元回波信号处理的方法不同, 该在体研究使用超声成像系统对临床采集的患者的 PRF 数据进行处理。如图 1 所示, 临床常规超声检查使用传感器阵列发射超声信号, 信号经人体皮下组织、肌肉组织、肝包膜等达到肝脏。为了计算肝实质对超声信号的衰减而排除肝脏以外组织的影响, 该研究提出以浅层肝组织回波信号为参考信号 (图 1 中白色实线框), 基于一定深度肝组织 [见图 1 中白色虚线框, 即感兴趣区域 (region of interest, ROI)] 的波数域衰减系数测量方法。

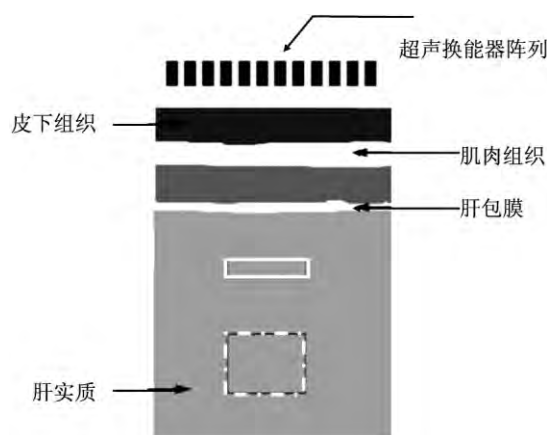


图 1 在体超声检查采集肝脏回波数据示意图

白色实线框: 选取的近场参考区域; 白色虚线框: ROI 区

2018-05-10 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 安徽医科大学附属安庆医院 (安庆市立医院) 超声科, 安庆 246003

³ 合肥工业大学生物医学工程系, 合肥 230009

作者简介: 丁腾云, 男, 主治医师;

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

假设探头阵面的幅度谱为 $P_s(k)$, 参考信号的幅度谱为 $P_r(k, z)$, 超声发射信号经皮肤、肌肉等组织到达参考信号的区域, 其衰减系数设为 $\alpha_1(k)$, 超声回波信号从参考区域经肌肉等组织到达传感器阵列的衰减系数设为 $\alpha_2(k)$, 探头阵面到参考区域的距离是 d_1 , 则超声信号到达参考区域然后返回至传

传感器阵元过程中的衰减可表达为: $20 [\log_{10} P_s(k) - \log_{10} P_r(k, z)] = \alpha_1(k) \cdot d_1 + \alpha_2(k) \cdot d_1$ (公式 1)。同样, 设信号经参考区域之后在无血管肝实质中均匀衰减, 衰减系数为 $\alpha_2(k)$, 感兴趣区域的超声回波信号幅度谱是 $P_t(k, z)$, 将 ROI 按深度分为段, 每段长度为 Δd , 则超声信号到达 ROI 然后返回至传感器阵元过程中的衰减可表达为: $20 [\log_{10} P_s(k) - \log_{10} P_t(k, z)] = \alpha_1(k) \cdot d_1 + \alpha_2(k) \cdot 2(d_2 + \Delta d \cdot n) + \alpha_1(k) \cdot d_1$ (公式 2)。设参考区域(实线框)与感兴趣区域(虚线框)之间的距离是 d_2 , 由公式 1 和公式 2 得到超声信号经过参考区域与感兴趣区域之间的肝实质后的衰减 $A(k)$ 为:

$$A(k) = 20(\log_{10} P_r(k, z) - \log_{10}(P_t(k, z))) \\ = \alpha_2(k) \cdot 2(d_2 + \Delta d \cdot n) \quad (\text{公式 3})$$

从公式 3 可以看出 $A(k)$ 的计算与 $\alpha_1(k)$ 和 $\alpha_1(k)$ 无关, 并且当被测目标的 $d_2 + \Delta d \cdot n$ 设为相同时, $A(k)$ 可以反映 $\alpha_2(k)$, 不同肝纤维化分期的肝组织对应 $\alpha_2(k)$ 的不同, 通过对 $A(k)$ 的测量即可得到不同肝纤维化分期的肝实质对超声的衰减情况, 从而可以得到衰减系数与肝纤维化分期的关系, 由此可见, 以每个实验对象自身的浅层肝组织作为参考信号的波数域衰减系数方法, 在计算肝实质对超声信号的衰减时, 可以不受肝脏以外分布不均匀的组织的影响, 可消除或减少在不同人之间计算肝组织衰减时, 由于表层组织分布不同而带来的差异性, 使计算结果更稳定性。因此可将该方法应用于临床实验中对在体肝脏测量超声衰减。

1.2 实验设备及数据来源 使用的仪器为 VINNO70 彩色多普勒超声诊断仪(VINNO70 Diagnostic Color Doppler Ultrasound System, VINNO70 DCD), X4-12L 线阵探头, 中心频率为 10 MHz, 成像深度 6 cm, 焦点设在 3 cm 处, 能够输出所有实验对象的 PRF 数据。该研究的所有数据来自于安徽医科大学第一附属医院, 参与者为慢性乙型肝炎患者并拟行肝脏穿刺活检, 研究项目获得医院伦理委员会批准, 向所有参与者阐述研究原理、内容、风险等, 并签署知情同意书。所有参与者首先完成肝脏常规灰阶超声检查, 并采集 PRF 数据; 根据 PRF 数据采集点定位, 超声检查后 2 h 内行肝脏穿刺活检; 累计成功搜集完整数据共计 36 例, 其中 S0 期 14 例、S1 期 13 例、S2 期 9 例, 所有 PRF 数据、肝脏活检病理纤维化分期进行对比统计分析。

1.3 实验数据处理 使用 MATLAB2013a 对所有 PRF 数据处理, 设计的数据处理步骤如下: ① 如图 2 所示为肝脏的超声图像, 在肝包膜下, 取长度 0.2 cm 左右, 宽度 100 条扫描线的图像区域(图 2 中的白色虚线框)的 PRF 信号作为参考信号; ② 在参考区域以下 0.5 cm(即 $d_2 = 0.5$ cm), 取深度为 1 cm, 宽度 100 条扫描线的区域作为感兴趣区域(图 2 中的白色实线框); ③ 根据公式 3 计算肝实质对超声信号的衰减。取 $d_2 = 0.1$ cm, $n = 10$, 计算经过 1 cm 肝实质超声信号的衰减。图 3 是图像中一条扫描线的 PRF 信号, 图 4 是选取的一段参考信号, 图 5 参考信号傅里叶变换。

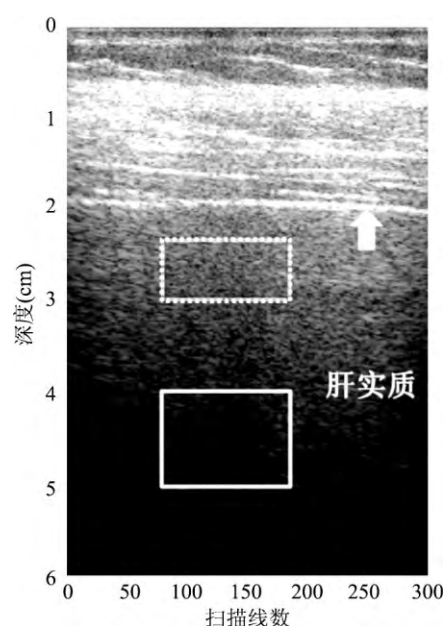


图 2 MATLAB2013a 取样分析示意图

白色虚线框: 参考区域; 白色实线框: ROI; 白色箭头: 肝包膜

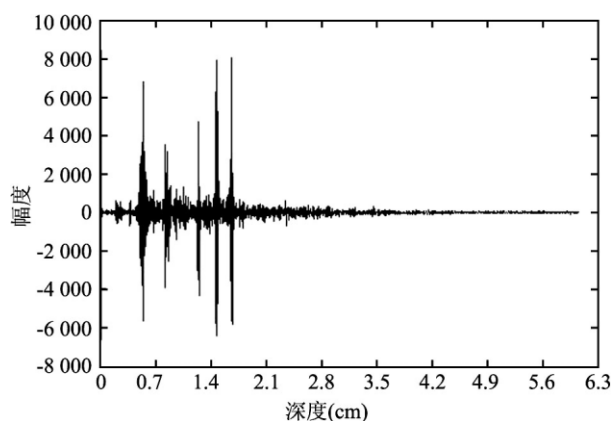


图 3 PRF 信号

1.4 统计学处理 采用 SPSS 17.0 进行统计分析。

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 衰减系数与肝纤维化相关性采用 Spearman 相关分析, 不同肝纤维化分期组间的衰减系数差异比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

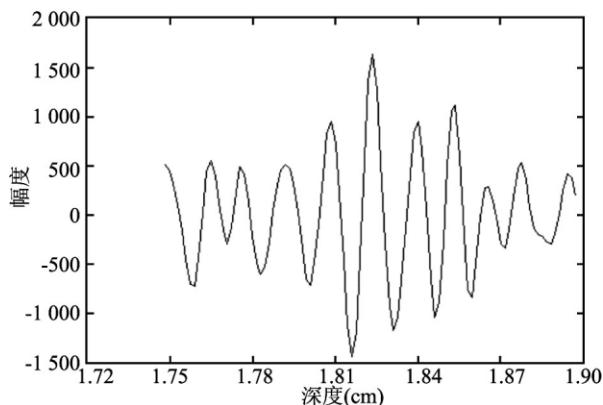


图4 参考信号

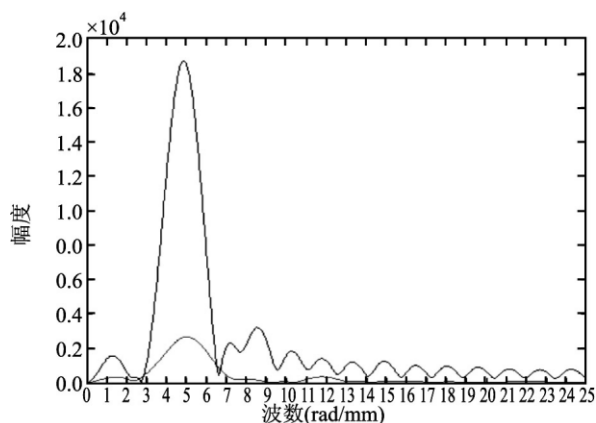


图5 参考信号傅里叶变换

2 结果

36 例参与者病理分期分别为 S0 期 14 例, S1 期 13 例, S2 期 9 例, 其衰减系数分别为 (0.0904 ± 0.0187) 、 (0.1267 ± 0.0251) 、 (0.1411 ± 0.0310) 。随着肝纤维程度增加, 肝脏波数域衰减系数呈增高趋势, 如图 6 所示。肝脏波数域衰减系数与肝纤维化分期具有较好相关性, 随着肝纤维化阶段(S0、S1、S2)的递增, 衰减系数依次增大, 组间比较差异有统计学意义 ($F = 264.63$, $P < 0.05$), Spearman 相关分析表明衰减系数与肝纤维化分期有关 ($r_s = 0.939$, $P < 0.05$)。

3 讨论

在这项研究中, 笔者提出波数域衰减系数来表

征肝组织的声学特性, 探索该方法对在体肝脏评估早期肝纤维化(S0、S1、S2)的能力。该研究结果显示在图 6 中, 三个肝纤维化分期总的动态范围(最小值和最大值之差)是 0.058 ~ 0.196, W-AC 在各纤维化分期的动态范围分别是: S0 期 0.0579 ~ 0.1086; S1 期 0.1063 ~ 0.1963; S2 期 0.1034 ~ 0.1887, 中位数和平均值均随肝纤维化分期增加而逐渐增大, 依次是 0.0980 和 0.0904, 0.1159 和 0.1267, 0.1397 和 0.1411。正常肝组织均匀性较好, 声阻抗差异较小, 因此肝组织对超声信号的衰减较小, 随着肝纤维化分期的增加, 肝脏内的纤维化组织沉积增加, 导致肝组织均匀性变差, 声阻抗的差异变大, 因此对于超声信号的衰减会变大。

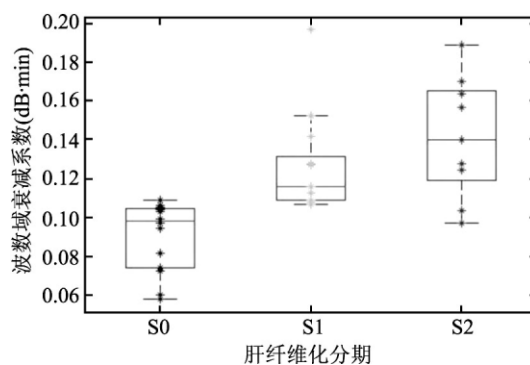


图6 参与者衰减系数分布图

在声学参数评估肝纤维化的研究中目前尚缺乏临床应用的研究, 因此该研究将高频探头及 PRF 声学参数方法应用于临床评估肝纤维化。该文提出波数域衰减系数方法, 可适用于常规 B 超检查获取的 PRF 数据, 它最突出的优点是: 选取浅层肝组织对超声的回波信号作为计算衰减的参考信号, 使测量结果不受肝脏之外组织差异的影响, 仅与测量距离和超声信号的衰减有关, 另外算法简单易实现, 能方便与超声检查系统兼容。

在实验数据采集过程中, 常规 B 超检查获取 PRF 数据时, 为获得真实的回波信号, 不使用 TGC 增益补偿, 尽量全部对肝实质成像, 避免成像区域内的血管、胆管等组织的出现。在实验数据处理过程中, 为了尽可能减少对计算结果有影响的因素, 在数据处理时, 选择肝包膜在图像内显示较为水平的数据进行处理, 另外在图像中选取参考信号和感兴趣区域时, 对所有数据选取肝包膜以下相同深度的肝组织, 使得到的衰减系数结果完全体现的是肝实质

对超声信号的衰减。

该研究在相关离体研究^[6-9]基础上,提出了一种基于 PRF 数据处理计算超声衰减的新方法,即波数域衰减系数,以应用于在体实验研究。初步研究结果显示该在体实验方法具有诊断或区分早期肝纤维化(S0、S1、S2)的潜力。中晚期肝纤维化灰阶超声易于识别,因此,该方法能够对常规超声无法识别的早期肝纤维化提供有价值的诊断信息。当然,该研究是对该方法学进行了初步探索,存在样本量有限、参数单一等不足,因此,未来的工作将会探索方法学的改进和增加样本量,进一步探索该方法的可行性及效能。

参考文献

- [1] Regev A, Berho M, Jeffers L J, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection [J]. *Am J Gastroenterol*, 2002, 97(10): 2614-8.
- [2] Ratzliff V, Charlotte F, Heurtier A, et al. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Gastroenterology*, 2005, 128: 1898-906.
- [3] Barr R G, Ferraioli G, Palmeri M L, et al. Elastography assessment of liver fibrosis: society of radiologists in ultrasound consensus conference statement [J]. *Radiology*, 2015, 276(3): 845.
- [4] Ho M C, Lin J J, Shu Y C, et al. Using ultrasound Nakagami imaging to assess liver fibrosis in rats [J]. *Ultrasonics*, 2012, 52(2): 215-22.
- [5] Tsui P H, Ho M C, Tai D I, et al. Acoustic structure quantification by using ultrasound Nakagami imaging for assessing liver fibrosis [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 33075.
- [6] Huang Y, Wang Z, Liao B, et al. Assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B using acoustic structure quantification: quantitative morphological ultrasound [J]. *Eur Radiol*, 2016, 26(7): 1-8.
- [7] Nam T H, Park B J, Sung D J, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis using acoustic structure quantification: comparison with transient elastography in chronic viral hepatitis [J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2016, 41(2): 239-47.
- [8] Meziri M, Bouzitoun R, Remita N, et al. Hepatitis fibrosis characterization by a multiparametric study [J]. *J Acoust Soc Am*, 2013, 133(5): 3541.
- [9] Bouzitoun R, Meziri M, Machado C B, et al. Can early hepatic fibrosis stages be discriminated by combining ultrasonic parameters? [J]. *Ultrasonics*, 2016, 68: 120-6.

Pilot study of wave-number domain attenuation coefficient (W-Ac) for evaluation early liver fibrosis *in vivo* experiment

Ding Tengyun^{1,2}, Qiu Wenqian¹, Wang Yadan³, et al

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

²Dept of Ultrasound, Anqing Hospital of Anhui Medical University, Anqing 246003;

³Dept of Biomedical Engineering, Hefei University of Technology, Hefei 230009)

Abstract In this study, we try to evaluate the possibility of wave-number domain attenuation coefficient (W-Ac) in quantitatively differentiating early stage of liver fibrosis *in vivo*. In our method, the echo from near field liver tissue was selected as reference signal, the echo from far field a certain depth is selected as ROI, and the W-Ac of ROI was calculated based on its post-beam forming radio frequency (PRF) signals. 36 patients with HBV were performed ultrasound examination to acquire PRF data, and all patients were performed liver biopsy to estimate liver fibrosis stages. The relationship was analyzed. The mean of W-Ac in S0-S2 groups was (0.090 4 ± 0.018 7), (0.126 7 ± 0.025 1), (0.141 1 ± 0.031 0), respectively. W-Ac are significantly different in different phases of early hepatic fibrosis, which has the potential of non-invasive assessment of hepatic fibrosis *in vivo*.

Key words ultrasound; radio frequency signal; attenuation coefficient; liver fibrosis