

网络出版时间: 2016-8-10 11:04:49 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20160810.1104.030.html>

ASQ 技术评价慢乙肝肝纤维化的应用价值

解欣欣, 郑慧, 万颖

摘要 目的 探讨组织结构声学定量(ASQ)分析技术在慢乙肝肝纤维化分期中的价值。方法 收集肝穿刺病理活检确诊的慢乙肝肝纤维化患者62例及同期体检的健康人群20例,应用ASQ软件分析图像,得出 χ^2 直方图;计算相关参数:红色曲线众数(Redmode)、红色曲线均值(Redave)、红色曲线标准差(Redstd)、蓝色曲线众数(Bluemode)、蓝色曲线均值(Blueave)、蓝色曲线标准差(Bluestd)及红蓝曲线下面积比(FDratio)。对相关参数以肝纤维化分期 $S \geq 1$ 、 $S \geq 2$ 、 $S \geq 3$ 为不同研究终点分别进行受试者工作特性曲线(ROC)分析并获得各期界值。结果 随肝纤维化程度的加重,红蓝曲线由锐利、平滑变得粗糙、增宽,蓝色曲线下面积逐渐增大。Redmode在除S1与S2组之间差异无统计学意义外,其余各组差异均有统计学意义($P < 0.05$);Redave在除S2与S3组之间差异无统计学意义外,其余各组差异均有统计学意义($P < 0.05$);Redstd在各组之间差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Bluemode在除正常对照组与S1组、S2与S3组之间差异无统计学意义外,其余各组差异均有统计学意义($P < 0.05$);Blueave在除S1与S2组之间差异无统计学意义外,其余各组差异均有统计学意义($P < 0.05$);Bluestd在各组之间差异均无统计学意义。FDratio在除正常对照组与S1组、S2与S3组之间差异无统计学意义外,其余各组差异均有统计学意义($P < 0.01$)。ROC曲线提示FDratio在肝纤维化分期中具有较高的准确性、灵敏度及特异度。结论 ASQ作为无创肝纤维化影像检测技术,与病理分级具有良好的相关性,在慢乙肝肝纤维化分期诊断中具有较高的应用价值。
关键词 组织结构声学定量技术;肝纤维化;慢性乙型肝炎;ROC曲线

中图分类号 R 512.6; R 445.1

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2016)10-1529-05
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2016.10.030

慢性乙型肝炎感染率极高,病程反复致肝纤维化,其中25%~40%可进一步发展成肝硬化甚至肝癌^[1],影响患者生活质量、降低生存期限。研究^[2]

表明,在肝纤维化早期进行干预,可阻断、减轻或逆转肝纤维化,改善慢乙肝患者的预后,提高生活质量。因此,早期正确诊断肝纤维化意义重大。目前,临床仍以肝组织病理活检作为“金标准”^[3],但其为有创性检查,给随诊带来不便,且结果受取样误差等因素的影响,导致其难以在临床广泛应用。因此,一种准确、可靠、重复性好的无创影像检查方法应用而生。组织结构声学定量(acoustic structure quantification, ASQ)分析技术是一种对回声信号的差异进行量化的技术,该研究旨在研究ASQ技术在肝纤维化分期中的价值。

1 材料与方法

1.1 病例资料 选取2015年9月~2015年12月就诊于安徽医科大学第一附属医院经肝穿刺病理活检确诊的慢乙肝肝纤维化患者62例,其中男40例,女22例;年龄17~65(39.73 ± 10.22)岁,排除乙肝合并脂肪肝及其他肝脏疾病患者。病理诊断依据2000年西安第十次全国病毒性肝炎及肝病学术会议修订标准^[4]: S0: 无纤维化; S1: 包括汇管区及其周围纤维化、局限窦周纤维化或小叶内纤维瘢痕; S2: 纤维间隔,即桥接纤维化,主要由桥接坏死发展而来,大部分小叶结构仍保留; S3: 大量纤维间隔,小叶结构紊乱,但无肝硬化; S4: 早期肝硬化,假小叶形成。将肝纤维化患者按肝穿刺结果分为S1组($n = 24$)、S2组($n = 26$)、S3组($n = 12$)。同期于我院体检的健康人群20例为正常对照组,其中男13例,女7例;年龄19~58(38.60 ± 11.27)岁。入选标准: 无肝炎或其他肝病史,肝功能及血生化指标正常,无长期饮酒史及服药史,超声检查时肝脏声像图正常。两组性别、年龄相匹配,差异无统计学意义。

1.2 主要仪器 使用Toshiba Aplio 500彩色多普勒超声诊断仪,凸阵探头,THI 5.0 MHz,内置ASQ成像软件。

1.3 方法

1.3.1 图像采集 受检者取仰卧位,充分暴露腹部,双手置于头顶,增加肋间隙距离,先进行肝脏二维超声检查,尽可能避开血管及胆管结构。选择穿

2016-05-30 接收

基金项目: 安徽省高等学校省级自然科学基金项目(编号: KJ2013A166)

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: 解欣欣,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: zhenghuiyafysk@163.com

刺感兴趣区(region of interest, ROI),一般为肝右叶第5、6肋间,避开 Glisson's 系统,开启 ASQ 界面,深度调节至 ≤ 60 mm,帧频调节至 7 fps,待图像稳定,嘱受检者深吸气后屏住呼吸,存储动态影像 3~4 s。行 ASQ 检查后当天于同一部位行肝穿刺病理活检。

1.3.2 图像分析 导出动态图像,使用 ASQ 软件脱机分析。取样框置于肝包膜下 30~60 mm 处,不小于 30 mm $\times$ 20 mm,尽可能与肝包膜垂直,焦点 40 mm,分析获得红、蓝两色 χ^2 直方图及相关参数:红色曲线众数(Redmode)、红色曲线均值(Redave)、红色曲线标准差(Redsd)、蓝色曲线众数(Bluemode)、蓝色曲线均值(Blueave)、蓝色曲线标准差(Bluesd)及红蓝曲线下面积比(FDratio)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 13.0 软件进行分析,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。组间比较采用单因素方差分析,两两比较选用 LSD 法。方差不齐时使用 Dunnett's T3 法。另以 ASQ 各相关参数作为检验变量,以肝穿刺诊断结果作为状态变量,绘制 ROC 曲线,计算曲线下面积(area under roc curve, AUC),确定各参数的诊断界值。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 正常对照组与慢乙肝肝纤维化组 ASQ 的彩色编码图特点 正常对照组肝实质显示为黄绿色,红蓝曲线分布平滑,红线峰值略向 100 Cm 2 位置右侧偏离。慢乙肝时红色区域增加,分布不规则,红蓝曲线分布粗糙,峰值明显偏离 100 Cm 2 位置,蓝线峰值增大, AUC 增大。见图 1。

2.2 正常对照组与慢乙肝肝纤维化组相关 ASQ 参数的比较 见表 1。

2.2.1 红色曲线参数 Redmode 值:正常对照组分别与 S1 组、S2 组、S3 组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$); S1 组分别与正常对照组、S3 组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$); S2 组分别与正常对照组、S3 组比较,差异有统计学意义($P < 0.01$)。Redave 值:正常对照组分别与 S1 组、S2 组、S3 组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$); S1 组分别与 S2 组、S3 组比较,差异均有统计学意义($P < 0.01$); S2 组与正常对照组、S1 组比较,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。Redsd 值:在任两组之间比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2.2 蓝色曲线参数 Bluemode 值:正常对照组与 S2 组、S3 组比较,差异均有统计学意义($P < 0.01$); S1 组与 S2 组、S3 组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$); S2 组与正常对照组、S1 组比较,差

异均有统计学意义($P < 0.05$)。Blueave 值:正常对照组与 S1 组、S2 组、S3 组比较,差异均有统计学意义($P < 0.01$); S1 组与正常对照组、S3 组比较,差异均有统计学意义($P < 0.01$); S2 组与正常对照组、S3 组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Bluesd 值:在任两组之间比较,差异均无统计学意义。

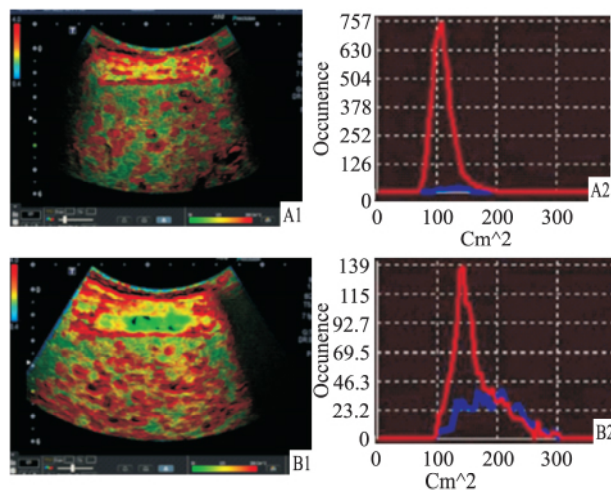


图1 正常对照组及肝纤维化组的彩色编码图及 χ^2 直方图

A: 正常对照组; B: 肝纤维化组; 1: 彩色编码图; 2: χ^2 直方图

2.2.3 红蓝曲线下面积比(FDratio) 正常对照组与 S2 组、S3 组比较,差异均有统计学意义($P < 0.01$); S1 组与 S2 组、S3 组比较,差异均有统计学意义($P < 0.01$); S2 组与正常对照组、S1 组比较,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。

2.3 ASQ 相关参数的 ROC 曲线 分别以肝纤维化病理分期 $S \geq 1$ 、 $S \geq 2$ 、 $S \geq 3$ 为阳性判断标准,绘制各相关参数的 ROC 曲线,见图 2。

2.4 ASQ 相关参数的 AUC、界值、灵敏度及特异度 正常对照组与 S1 组: Redsd 的 AUC > 0.9 , Redmode、Redave、FD ratio、Blueave 的 AUC 介于 0.7~0.9,与 AUC = 0.5 比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。S1 组与 S2 组: Redave、FD ratio 的 AUC > 0.9 , Redsd 的 AUC 介于 0.7~0.9,与 AUC = 0.5 比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。S2 组与 S3 组: Redmode、Redsd、FD ratio 的 AUC 介于 0.7~0.9 之间,与 AUC = 0.5 比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。根据输出表中的统计结果,选择约登指数最大时所对应的参数值为最佳诊断界值。FDratio 在肝纤维化分期中具有较高的准确性,且有较高的灵敏度和特异度,见表 2、3、4。

表1 正常对照组及各级肝纤维化组的 ASQ 定量参数($\bar{x} \pm s$)

参数	正常对照组	S1 组	S2 组	S3 组	F 值
Redmode	108.78 ± 3.63 ^{#△}	112.57 ± 3.75 ^{*△}	112.20 ± 3.86 [*]	118.48 ± 4.76 ^{*#}	15.40
Redave	113.12 ± 2.61 ^{#△}	116.15 ± 3.33 ^{*△}	124.14 ± 2.97 ^{*#}	122.07 ± 3.45 ^{*#}	59.50
Redsd	20.26 ± 0.94 ^{#△}	22.98 ± 1.01 ^{*△}	24.62 ± 1.07 ^{*#}	25.95 ± 1.35 ^{*#△}	92.19
FDratio	0.23 ± 0.46 [△]	0.28 ± 0.79 [△]	0.44 ± 0.83 ^{*#}	0.55 ± 0.15 ^{*#}	47.23
Blumode	128.19 ± 5.36 [△]	131.15 ± 4.34 [△]	134.54 ± 4.82 ^{*#}	137.40 ± 7.80 ^{*#}	9.45
Blueave	140.58 ± 4.48 ^{#△}	145.08 ± 5.45 [*]	146.24 ± 3.55 [*]	149.54 ± 5.59 ^{*#△}	10.24
Bluesd	24.47 ± 5.05	25.01 ± 3.41	24.80 ± 3.14	26.22 ± 4.43	0.53

与正常对照组比较: * $P < 0.05$; 与 S1 组比较: # $P < 0.05$; 与 S2 组比较: △ $P < 0.05$

表2 正常对照组与 S1 组 ASQ 相关参数的 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	0.769	0.071	0.002	0.630	0.907	108.66	83	60
Redave	0.767	0.070	0.003	0.629	0.905	113.65	79	65
Redsd	0.979	0.016	<0.001	0.947	1.011	21.52	92	95
FDratio	0.832	0.066	<0.001	0.703	0.962	0.28	71	90
Blumode	0.690	0.083	0.032	0.527	0.852	128.85	75	65
Blueave	0.725	0.077	0.011	0.575	0.875	143.54	63	85
Bluesd	0.529	0.091	0.741	0.351	0.707	20.61	91	25

表3 S1 组与 S2 组 ASQ 相关参数的 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	0.470	0.083	0.712	0.307	0.632	117.23	15	92
Redave	0.962	0.023	<0.001	0.918	1.007	120.76	85	58
Redsd	0.867	0.051	<0.001	0.767	0.967	23.97	77	83
FDratio	0.956	0.036	<0.001	0.886	1.026	0.36	92	100
Blumode	0.688	0.075	0.023	0.541	0.834	130.58	77	58
Blueave	0.545	0.086	0.587	0.376	0.713	141.95	92	37
Bluesd	0.477	0.083	0.778	0.313	0.640	23.54	69	42

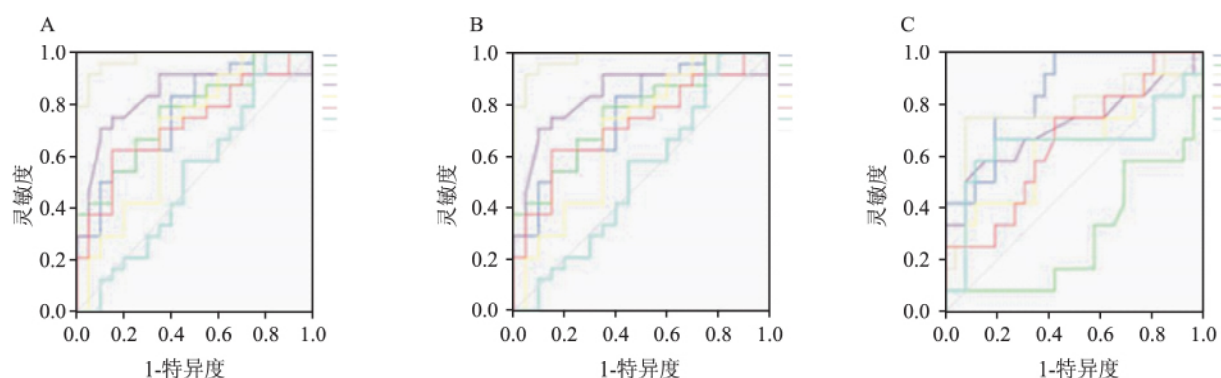


图2 各组肝纤维化的 ROC 曲线

A: 正常对照组与 S1 组; B: S1 组与 S2 组; C: S2 与 S3 组

3 讨论

由于肝内细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 的生成与降解紊乱, 肝内 ECM 沉积, 伴发炎症反应, 继而引起肝纤维化, 最终导致肝癌。肝纤维

化治疗指南表明, S1 期不需要接受任何治疗, S2 期接受抗纤维化治疗可以完全逆转, S3 期治疗后仅能部分逆转, S4 为早期肝硬化, 治疗不能逆转其病程^[5]。因此, 肝纤维化的早期正确诊断与治疗尤其重要。目前肝纤维化分级的“金标准”为肝穿刺病

表4 S2组与S3组ASQ相关参数的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	0.846	0.063	0.001	0.723	0.969	112.59	100	58
Redave	0.293	0.096	0.043	0.106	0.481	128.92	8	100
Redsd	0.788	0.090	0.005	0.612	0.965	25.95	75	93
FDratio	0.716	0.102	0.034	0.515	0.917	0.53	58	85
Bluemode	0.638	0.106	0.177	0.431	0.845	135.65	67	66
Blueave	0.655	0.096	0.128	0.468	0.843	146.66	75	58
Bluesd	0.647	0.117	0.149	0.419	0.876	27.65	67	81

理活检,但因有创性、并发症、取样误差及观察变异的存在,难以在临床广泛应用。因此,无创影像检查方法评估肝纤维化程度应运而生。

ASQ 是定量评价肝纤维化程度的无创超声新技术,通过采集肝脏原始回波信号,对目标区域(大、小 ROI)的回声信号及背向散射进行 χ^2 处理,检测实测肝组织与正常肝组织回声信号的差异性。系统内置有正常肝组织回声信号的原始数据,符合瑞利分布,计算大 ROI 内的 χ^2 值,利用求得的 χ^2 值均值、标准差,对小于 $\mu + 4\sigma$ 的取值点再进行一次计算,当两次 χ^2 值之比 > 1.2 时,用蓝色曲线显示。 χ^2 值的大小与肝组织的纤维成分密切相关,其均值、众数及 FDratio 也会相应变化^[6]。

随肝纤维化程度的加重,肝内纤维条索、管壁、钙化灶等结构相互交织,远大于超声波长,形成不同的散射结构,肝脏回声增强,实测高回声信号逐渐增多,且各组之间存在统计学差异。Ricci et al^[7] 发现,与肝穿病理结果相比,ASQ 相关参数与肝纤维化程度即肝实质的不均匀程度具有较好的相关性。本研究显示,除 Redmode 在 S1 与 S2 组之间、Redave 在 S2 与 S3 组之间外,其余各组间差异有统计学意义,Redsd 在各组间差异均有统计学意义。除 Bluemode 在正常对照组与 S1 组、S2 与 S3 组之间、Blueave 在 S1 与 S2 组之间外,其余各组间差异均有统计学意义。肝脏整体回声增强,但 Redave 在 S2 与 S3 组之间、Blueave 在 S1 与 S2 组之间差异无统计学意义,分析原因可能是因本研究所包含样本量较小,在分组上存在重叠,导致部分区组之间差异不显著。

ROC 曲线是一种能对诊断方法进行准确性评价的数据分析方法。ROC 的 AUC 面积可以反映实验的准确性,AUC 的取值范围通常为 0.5~1.0。一般认为当 AUC 为 0.5~0.7 时表示诊断的准确性较低,0.7~0.9 时表示诊断的准确性中等,0.9 以上时

表示诊断的准确性较高,并与随机情况下获得的 AUC = 0.5 进行非参数检验^[8]。周琦等^[9] 研究结果显示 FDratio 可作为肝硬化定量诊断的一项准确、直观的判断指标。本研究显示蓝色 AUC 随肝纤维化程度的加重而增大,FDratio 值也随之有一定程度的增大,正常对照组与肝纤维化各组间存在差异性, $S \geq 1$ 的 AUC = 0.832、 $S \geq 2$ 的 AUC = 0.956 及 $S \geq 3$ 的 AUC = 0.716,具有较高的准确性。另外 FDratio 为一比值,受取样框大小及呼吸因素的影响较小,在评价肝纤维化程度上更具客观性及准确性^[10]。因此,FDratio 可以在一定程度上准确定量评价肝纤维化,并具有较高的准确性和特异性。

但 ASQ 技术在也存在局限性,如在选择取样框的大小时具有一定的主观性,取样时无意中可能会圈取较大的血管及胆管,影响分析结果的准确性。此外,因肝穿刺取样部位及取样组织的限制,肝纤维化的病理分级也有一定的局限性,并不能完全代表整个肝脏的纤维化程度。且因本研究在肝纤维化分组中可能存在一定的重叠,导致数据分析结果在某些区组之间的差异无统计学意义。后续的研究中有待扩大样本量进一步分析。

综上所述,ASQ 技术是一项无创评价肝纤维化的影像检查技术,与病理分级相关良好,在临床肝纤维化定量诊断中具有潜在的应用价值。

参考文献

- [1] 张定凤. 抗肝纤维化治疗的趋势[J]. 中华肝病杂志, 2007, 15(10): 721-4.
- [2] 袁晓英. 肝纤维化的药物治疗[J]. 中国实用医药, 2010, 5(13): 153-4.
- [3] Gietka J A. Role of simple noninvasive markers of liver fibrosis in qualification to treatment in patients with chronic hepatitis C[J]. Przegl Epidemiol, 2011, 65(1): 27-34.
- [4] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 肝病分会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华肝病杂志, 2000, 8(6): 324-9.

- [5] Shiha G ,Sarin S K ,Ibrahim A E ,et al. Liver fibrosis: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver(APASL) [J]. *Hepatol Int* 2009 ,3(2) : 323 – 33.
- [6] 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 ,21(5) : 448 – 53.
- [7] Ricci P ,Marigliano C ,Cantisani V ,et al. Ultrasound evaluation of liver fibrosis: preliminary experience with acoustic structure quantification(ASQ) software [J]. *Radiol Med* ,2013 ,118(6) : 995 – 1010.
- [8] 李晓金 ,郑 慧 ,王 迪 ,等. 组织结构声学定量分析技术评价早期肝硬化的应用价值[J]. *安徽医科大学学报* 2015 ,50(2) : 231 – 4.
- [9] 周 琦 ,许永波 ,姜 珏 ,等. 声学组织定量技术定量诊断肝硬化的初步研究[J]. *临床超声医学杂志* 2013 ,15(10) : 671 – 3.
- [10] Toyoda H ,Kumada T ,Kamiyama N ,et al. B-mode ultrasound with algorithm based on statistical analysis of signals: evaluation of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C[J]. *AJR Am J Roentgenol* 2009 ,193(4) : 1037 – 43.

Value of acoustic structure quantification in estimating the degree of liver fibrosis of chronic hepatitis B

Xie Xinxin , Zheng Hui , Wan Ying

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

Abstract Objective To discuss the diagnostic accuracy of acoustic structure quantification (ASQ) ultrasound software in estimating the degree of liver fibrosis of chronic hepatitis B. **Methods** 20 healthy volunteers and 62 patients with histologically proven chronic hepatitis B virus were examined by B-Mode ultrasound with ASQ software. We analyzed the original echo of liver parenchyma by application of ASQ technology , drew χ^2 histograms , then FDratio (the ratio of the area under the curve of blue and red) , 3 parameters (Mode , Ave and SD) of red and blue curve were computed. ASQ quantitative parameters' ROC were analyzed to get the optimal cutoff value for liver fibrosis $S \geq 1$ and $S \geq 2$ and $S \geq 3$. **Results** Red and blue histograms curve in the horizontal distribution was more rough , broader , the area under blue curve was much larger than the red as with the degree of liver fibrosis increased. Redmode showed a statistical difference between each two groups except for S1 and S2 group($P < 0.05$) ; Redave showed a statistical difference between each two groups except for S2 and S3 group($P < 0.05$) ; Redsd showed a statistical difference between each two groups($P < 0.05$) . Bluemode showed a statistical difference between each two groups except for normal and S1 group and S2 and S3 group($P < 0.05$) ; Blueave showed a statistical difference between each two groups except for S1 and S2 group($P < 0.05$) . There was no significant difference between any two groups in Bluesd. FDratio showed a statistical difference between each two groups except for normal and S1 group and S2 and S3 group($P < 0.01$) . ROC curve suggested that FDratio had higher accuracy in the liver fibrosis stage , and had higher sensitivity and specificity. **Conclusion** ASQ technology is a non-invasive imaging method of detecting of liver fibrosis , showing a good correlation with pathological grades , has a high application value in diagnosing liver fibrosis stage.

Key words acoustic structure quantification; hepatic fibrosis; chronic hepatitis B; ROC curves