

组织声学结构定量技术评价恩替卡韦治疗早期肝硬化的研究

姚 翀, 郑 慧, 王 迪, 李晓金, 李朝密, 万 颖

摘要 目的 探讨组织声学结构定量技术(ASQ)评价恩替卡韦治疗早期肝硬化的临床应用价值。方法 经过肝脏穿刺活检证实的早期肝硬化患者47例作为实验组,口服恩替卡韦治疗,疗程1年;38例健康志愿者作为对照组。采用ASQ检测对照组、实验组治疗前及治疗后的肝脏,得到其 χ^2 直方图及相关的参数,包括红色及蓝色曲线的均值、众数、标准差及蓝红曲线下面积比值。结果 恩替卡韦治疗前,实验组患者 χ^2 直方图曲线较对照组明显增宽、粗糙;蓝色曲线的高度大幅度增加,曲线下的面积增大;红蓝曲线参数较对照组明显增高($P < 0.01$)。恩替卡韦治疗后,实验组患者曲线发生缩窄并趋向锐利和平滑,蓝色曲线的高度降低,曲线下的面积减小;红蓝曲线的均值、众数及蓝红曲线下面积比值较治疗前降低($P < 0.05$),但标准差较治疗前无显著变化。结论 恩替卡韦能够减轻早期肝硬化患者的肝纤维化程度,ASQ技术对评价恩替卡韦治疗早期肝硬化有一定价值。

关键词 组织声学结构定量技术;早期肝硬化;恩替卡韦

中图分类号 R 512.6; R 445.1

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2015)10-1507-03

肝硬化是许多慢性肝病常见的病理转归,主要表现为肝细胞外基质的持续性、弥漫性的沉积,最终引起肝组织结构的破坏及功能的障碍^[1]。早期诊断及有效治疗,部分早期肝硬化患者肝纤维化是可以减轻甚至逆转的。恩替卡韦是一种新型的抗乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)药物,具有强效与快速抑制HBV DNA复制的作用,但对于其针对早期肝硬化患者肝纤维化的疗效,少有文献报道。组织声学结构定量技术(acoustic structure quantification, ASQ)基于超声系统回波原始信号统计学分析,具有无创、客观、可重复性高等优点,是近些年发展起来的超声成像新技术,可以对肝实质回声信号进行定量分析。该研究旨在运用此技术评估恩替卡韦对肝纤维化的治疗作用,为临床提供有意义的参数指标。

1 材料与方法

1.1 病例资料 选取于安徽医科大学第一附属医院住院并经过肝脏穿刺活检证实的早期肝硬化患者47例为实验组,男27例,女20例;年龄20~61(47.0 ± 12.5)岁。依据《病毒性肝炎防治方案》慢性肝炎纤维化分期标准进行病理学诊断S4期为早期肝硬化,即肝实质广泛破坏,弥漫性纤维增生,被分隔的肝细胞团呈不同程度的再生及假小叶形成,与肝硬化不同的是其纤维间隔宽大疏松,改建尚不充分。对照组为健康志愿者,共38例,其中男21例,女17例,年龄23~64(45.0 ± 10.7)岁。对照组无肝脏病史和肝病临床表现,肝功能正常,病毒标志物阴性。

1.2 仪器 采用Aplio 500彩色多普勒超声诊断仪(日本东芝公司),内置ASQ成像及定量分析软件,凸阵探头,频率为5.0 MHz。

1.3 方法 实验组口服恩替卡韦片0.5 mg, 1次/d,疗程为1年。采用ASQ检测对照组、实验组治疗前及治疗后肝脏的 χ^2 直方图及ASQ相关参数:众数、均值、标准差及蓝红曲线下面积比值。受检者处于左侧卧位或者平卧位,嘱其手抱头拉开肋间隙,从而充分地暴露肝区。首先使用常规二维超声观察肝脏包膜的光滑度及肝内实质回声的均匀度,冻结并存储二维图像;而后启动ASQ检测的功能,在受检者右侧7~8肋间对肝脏进行扫查,选取显示较大肝实质面积的切面用来测量,尽量避开肝内血管、胆管和腹腔内气体,嘱受检者屏住呼吸持续4 s,冻结存储并导出图像。最后应用ASQ分析软件脱机分析图像:将感兴趣区(region of interest, ROI)置于肝脏包膜下4~6 cm处,取样框 $\geq 2.0 \text{ cm} \times 3.0 \text{ cm}$,焦点定于4.0 cm,分析获得蓝色及红色曲线的 χ^2 直方图及相关参数值,即蓝色及红色曲线的均值(ROI内所有取样点 χ^2 值的均值)、众数(ROI内出现次数最多的 χ^2 值)、标准差(ROI内取样点的离散度)及蓝红曲线下面积比值。同一受检者选取3处ROI进行定量分析,最终取3次结果的平均值行统计分析。采用全自动生化仪于治疗前后检测患者血清谷丙转氨酶、总胆红素含量,采用荧光定量多聚酶链式

2015-06-29 接收

基金项目:安徽省高校自然科学基金重点项目(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:姚 翀,男,硕士研究生;

郑 慧,女,教授,主任医师,硕士生导师,责任作者, E-

mail: zhenghuiayfysk@163.com

反应测定血清中 HBV DNA 含量。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 16.0 软件进行分析, 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示; 组间比较采用 t 检验。

2 结果

2.1 实验组恩替卡韦治疗前与对照组 ASQ 结果比较 实验组患者蓝色及红色的曲线相比对照组的曲线明显增宽、粗糙; 蓝色曲线的高度大幅度增加, 曲线下的面积增大, 蓝色曲线峰值明显向右偏离 100 cm^2 位置, 蓝色曲线下面积增大。见图 1。红色和蓝色曲线的均数、众数、标准差及蓝红曲线下的面积比值较对照组也明显增高, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。见表 1。

2.2 实验组恩替卡韦治疗后与治疗前 ASQ 结果比较 实验组患者蓝色及红色的曲线发生缩窄, 并趋向锐利和平滑, 蓝色曲线的高度降低, 峰值接近 100 cm^2 位置, 蓝色曲线下的面积减小; 蓝红曲线下面积比值较治疗前明显减小 ($P < 0.01$)。蓝色和红色曲线的均值及众数均较治疗前降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。相比治疗前, 实验组患者红色和蓝色曲线的标准差变化较治疗前差异无统计学意义。见表 2。

2.3 实验组恩替卡韦治疗后与治疗前化验结果比较 患者接受恩替卡韦治疗后, 肝功能明显好转: 血清谷丙转氨酶由 (103.29 ± 37.83) U/L 降至 (20.31 ± 12.58) U/L ($t = 49.12, P < 0.01$); 血清总胆红素由 (47.25 ± 13.61) $\mu\text{mol/L}$ 降至 (14.45 ± 5.59) $\mu\text{mol/L}$ ($t = 21.64, P < 0.01$)。病毒复制得到明显抑制: HBV DNA 含量由 $(35\ 645 \pm 4\ 473)$ copy/ml 降至 $(2\ 631 \pm 535)$ copy/ml ($t = 110.83, P < 0.01$)。

表 1 对照组与实验组治疗前 ASQ 参数对比 ($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组	实验组治疗前	t 值
红线众数	114.2 \pm 6.0	121.2 \pm 6.2**	-5.25
红线均值	116.9 \pm 5.9	124.4 \pm 5.5**	-6.05
红线标准差	14.3 \pm 1.5	17.4 \pm 2.4**	-3.94
蓝线众数	124.4 \pm 7.2	132.4 \pm 8.4**	-5.65
蓝线均值	129.4 \pm 6.5	139.8 \pm 7.1**	-5.97
蓝线标准差	19.4 \pm 5.5	22.9 \pm 5.0**	-4.07
蓝红曲线下面积比	0.5 \pm 0.2	1.2 \pm 0.5**	-8.11

与对照组比较: * $P < 0.01$

3 讨论

肝细胞外基质的过度增多和异常沉积是导致肝硬化的原因, HBV 复制的持久抑制可减轻肝脏汇管

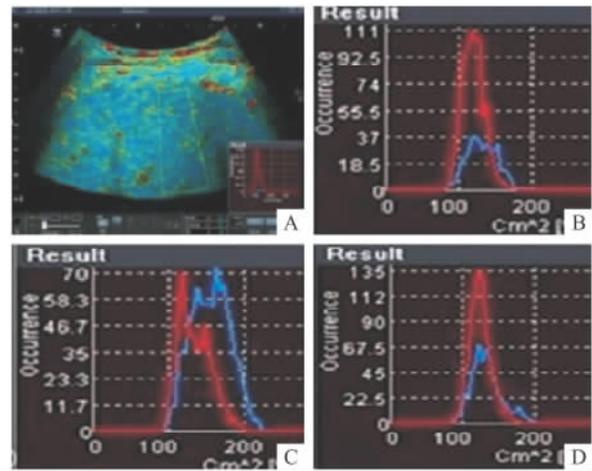


图 1 各组的 ASQ χ^2 图

A: 对照组 ASQ 彩色编码图; B: 对照组 ASQ χ^2 直方图; C: 实验组治疗前 ASQ χ^2 直方图; D: 实验组治疗后 ASQ χ^2 直方图

表 2 实验组治疗后与实验组治疗前 ASQ 参数对比 ($\bar{x} \pm s$)

项目	实验组治疗后	实验组治疗前	t 值
红线众数	117.2 \pm 5.4*	121.2 \pm 6.2	-2.56
红线均值	118.2 \pm 14.9*	124.4 \pm 5.5	-2.63
红线标准差	16.1 \pm 1.8	17.4 \pm 2.4	-1.77
蓝线众数	128.1 \pm 6.2*	132.4 \pm 8.4	-2.33
蓝线均值	132.9 \pm 5.9*	139.8 \pm 7.1	-2.51
蓝线标准差	21.2 \pm 3.6	22.9 \pm 5.0	-1.35
蓝红曲线下面积比	0.8 \pm 0.4**	1.2 \pm 0.5	-4.31

与治疗前比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

区及其周围炎症, 减少细胞外基质的增生和沉积^[2]。长期持续抑制 HBV DNA 复制, 延缓疾病进展是治疗早期肝硬化的基本目标, 恩替卡韦是最新的抗乙肝病毒核苷类药物之一, 作用于 HBV DNA 复制的 3 个不同阶段^[3]。对于初次接受治疗的患者, 恩替卡韦治疗两年的 HBV DNA 阴转率高达 90%, 只有 3% 发生了病毒学的反弹, 可见具有强效低耐药的抗病毒活性^[4]。本研究中患者在接受恩替卡韦治疗后, 病毒复制明显减弱, 实验结果显示 HBV DNA 含量较治疗前显著下降, 患者肝功能也得到了明显的好转, 谷丙转氨酶及总胆红素含量较治疗前降低。说明恩替卡韦对早期肝硬化患者具有很强的抗病毒及改善肝功能的作用。

ASQ 技术是近年发展起来的超声成像新技术, 可对肝实质回声信号进行定量分析。其运用统计学的方法分析肝组织原始回声信号, 能够定量检测肝纤维化的程度。系统内置了正常肝组织即相对均匀组织的回声信号原始数据, 对采集到的肝组织感兴趣区的回声信号进行多次 χ^2 检验, 检验其与正常肝组织回声信号的差异。系统根据检测结果给出红蓝两色的 χ^2 直方图曲线, 横轴表示 χ^2 值, 纵轴表示每

个 χ^2 值出现的次数。 χ^2 值越大, 差异性越大, 表明肝组织的均匀性越差。Toyoda et al^[5] 提出运用 ASQ 技术评价肝纤维化程度, 通过对 148 例慢性丙肝患者 cm^2 频数直方图的分析, 发现 cm^2 值与肝组织活检的纤维化等级有较好的相关性, 能反映肝组织的均匀性。对 77 例慢性乙肝及丙肝患者研究结果表明 ASQ 技术诊断肝纤维化的曲线下面积是 0.71, 诊断肝硬化的曲线下面积是 0.77; ASQ 技术在区别患者有无纤维化和诊断肝硬化方面有一定价值^[6]。

本研究 ASQ 参数结果显示, 实验组恩替卡韦治疗前后红色及蓝色曲线众数及均值比较, 差异有统计学意义, 说明经恩替卡韦治疗前后肝脏的回声强度有差别, 肝组织回声信号分布趋向均匀, 高回声信号减少。红蓝曲线参数中的标准差在治疗前后比较差异无统计学意义, 可能是由于各个小的 ROI 区域内的取样回声信号不均匀, 同时又包含了过多的高强度随机样本, 这样肝脏回声信号的强度差异就减小了。与以上参数相比, 蓝红曲线下面积比值在治疗前后比较中差异有统计学意义, 能更好地分析原始回声信号粗糙程度的差异。可能因为是一个比值, 蓝红曲线下面积比值能减少不同受试对象取样及呼吸等因素的影响, 更加具有客观性和准确性。本研究中的同一患者选取不同位置的 ROI 时, 分析

的结果会有很大的差异, 可能是由于 ASQ 技术容易受到受检者肠道内的气体、肝内血管及胆管的影响, 不可避免圈中这些区域, 影响到了最终的数据。故在进行 ASQ 检测肝脏时, 应该尽量的避开肝内大的血管及胆管, 从而增加结果的准确性。

参考文献

- [1] Bravo A A, Sheth S G, Chopra S. Liver biopsy [J]. N Engl J Med, 2001, 344(7): 495-500.
- [2] Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, et al. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease [J]. Gastroenterology, 2005, 128(7): 1898-906.
- [3] 朱宇佳. 恩替卡韦对拉米夫定耐药慢性乙型肝炎患者的治疗效果 [J]. 实用医学杂志, 2009, 25(11): 1882-3.
- [4] Colonna R J, Rose R, Baldick C J, et al. Entecavir resistance is rare in nucleoside naive patients with hepatitis B [J]. Hepatology, 2006, 44(6): 1656-65.
- [5] 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.
- [6] 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.

Evaluating the value of entecavir to the early cirrhosis by acoustic structure quantitative technology

Yao Chong, Zheng Hui, Wang Di, et al

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

Abstract Objective To evaluate the value of entecavir for the patients with early cirrhosis using acoustic structure quantitative technology. **Methods** Thirty-eight healthy volunteers (control group) and forty-seven patients with histologically proved early cirrhosis (experimental group) were examined by ASQ before the oral treatment of entecavir and one year after. The original ultrasonic echo signal of the liver parenchyma was analyzed. The chi-square histogram and relevant parameters (Red Mode, Red Ave, Red SD, Blue Mode, Blue Ave, Blue SD and BR ratio) were recorded and comparatively analyzed. **Results** Before the treatment, the red and blue curves of the experimental group patients were obviously rougher and broader than the control group, areas under the blue curves of the experimental group were larger too. Statistically significant differences in the parameters were found between the control group and the experimental group ($P < 0.01$). After the treatment, the red and blue curves of the experimental group patients tended to be smooth and sharp, and the area under the blue curve became smaller. The Red Mode, Red Ave, Blue Mode, Blue Ave, and BR ratio were smaller ($P < 0.05$), but not in the Red SD and Blue SD. **Conclusion** Entecavir can reduce the degree of fibrosis of the early liver cirrhosis. ASQ technique has a certain value for evaluation of entecavir to treat early liver cirrhosis.

Key words acoustic structure quantification technology; early cirrhosis; entecavir