

彩色多普勒超声联合声辐射力脉冲成像诊断菊叶三七致肝小静脉闭塞病的应用价值

杨建 韩浩 李霞 吴敏 诸葛宇征

摘要 目的 探讨彩色多普勒超声联合声辐射力脉冲成像 (ARFI) 对菊叶三七致肝小静脉闭塞病 (HVOD) 的诊断价值。方法 应用彩色多普勒超声和 ARFI 技术分别对 30 例健康志愿者 (正常对照组) 和 29 例 HVOD 患者 (HVOD 组) 进行检查, 分析 HVOD 的超声特征。比较两组门静脉、脾静脉、肝静脉内径、最大流速及频谱形态, 以及肝、脾剪切波速度 (SWV)。结果 HVOD 组肝脏呈“斑片状”改变 25 例 (86.0%), 脾脏大小正常 23 例 (80.0%), 门静脉频谱形态异常 26 例 (89.6%), 肝静脉频谱形态异常 17 例 (58.6%); 两组门静脉、脾静脉内径比较差异无统计学意义; HVOD 组门静脉和脾静脉流速, 以及肝静脉内径和流速均明显低于正常对照组, 肝、脾 SWV 值均明显高于正常对照组, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。结论 彩色多普勒超声联合 ARFI 为菊叶三七致 HVOD 提供了更加丰富的诊断依据, 具有重要的诊断价值。

关键词 超声检查, 多普勒, 彩色; 声辐射力脉冲成像; 肝小静脉闭塞病; 菊叶三七
[中图法分类号] R657.34; R445.1 [文献标识码] A

Evaluation of acoustic radiation force impulse imaging combined with color Doppler ultrasonography in patients with hepatic veno-occlusive disease after taking *Gynura segetum*

YANG Jian, HAN Hao, LI Xia, WU Min, ZHUGE Yuzheng

Department of Ultrasound, Nanjing Drum Tower Hospital, the Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China

ABSTRACT Objective To explore the value of acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging and color Doppler ultrasonography on evaluating the effect of hepatic veno-occlusive disease (HVOD) after taking *Gynura segetum*. **Methods** The shear wave velocity (SWV) of liver and spleen were measured using ARFI imaging in 30 healthy volunteers (control group) and 29 patients of HVOD (HVOD group). Portal vein, right hepatic vein and splenic vein were evaluated by color Doppler ultrasonography, diameters and maximum velocities were measured and compared. **Results** The liver in HVOD group was “patchy” change in 25 cases (86.0%), spleen size was normal in 23 cases (80.0%), 26 cases (89.6%) of abnormal portal vein, spectrum morphology of 17 cases of abnormal hepatic vein waveform (58.6%), the differences of portal vein and splenic vein diameter between control group and HVOD group had no statistical significance. Portal vein, splenic vein, hepatic vein diameter and blood flow velocity were decreased compared with control group, the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). SWV values of liver and spleen in HVOD group were significantly higher than control group, the differences were statistically significant ($P < 0.01$). **Conclusion** Color Doppler ultrasonography combined with ARFI have a higher value in clinical application for noninvasive diagnosis of HVOD.

KEY WORDS Ultrasonography, Doppler, color; Acoustic radiation force impulse; Hepatic veno-occlusive disease; *Gynura segetum*

基金项目: 南京市医学发展重点项目 (ZKX14017)

作者单位: 210008 南京市, 南京大学医学院附属南京鼓楼医院超声诊断科 (杨建、韩浩、李霞、吴敏), 消化科 (诸葛宇征)

通信作者: 诸葛宇征, Email: yuzheng9111963@aliyun.com

肝小静脉闭塞病(hepatic veno-occlusive disease, HVOD)是指肝小叶中央静脉和小叶下静脉损伤导致管腔狭窄或闭塞,使肝窦流出道阻塞产生的肝内窦后性门静脉高压症。肝穿刺病理组织活检是诊断 HVOD 的金标准,然而 HVOD 患者多有免疫力低下、凝血功能及肝前腹水等影响,穿刺病理组织活检多有禁忌而不易开展,临床需要无创手段进行早期诊断和疗效的评估。既往有文献^[1-2]分析了该病的肝脏灰阶超声和 CDFI 特征,但对于脾静脉血流动力学特征及肝、脾弹性硬度的评估却少有报道。声辐射力脉冲成像(acoustic radiation force impulse, ARFI)是近来发展的无创评估组织弹性硬度的超声成像技术。本研究应用彩色多普勒超声检查 29 例 HVOD 肝脏血管肝静脉、门静脉及脾静脉的血流动力学特征,同时应用 ARFI 评估 HVOD 患者肝、脾硬度,旨在初步探讨 ARFI 联合彩色多普勒超声对 HVOD 的诊断价值。

资料与方法

一、研究对象

选取 2014 年 7 月至 2015 年 8 月我院经临床诊断为菊叶三七致 HVOD 的患者 29 例(HVOD 组),其中男 18 例,女 11 例,年龄 39~87 岁,平均(60.9±12.5)岁。均符合以下诊断标准:①过量服用菊叶三七史,服药时间 3 d~5 年;②符合以下中的两项:疼痛性肝脏肿大、腹水及不明原因的体质量增加≥20%;③其他原因无法解释的肝功能指标异常。HVOD 组中,丙氨酸转氨酶升高 14 例,天门冬氨酸转移酶升高 20 例,碱性磷酸酶升高 9 例,谷氨酰转肽酶升高 28 例,总胆红素升高 26 例,直接胆红素升高 29 例,白蛋白下降 27 例,凝血酶原时间延长 15 例。所有患者均于入院前后同时行彩色多普勒超声和 ARFI 检查,其中 7 例于内科治疗 1 个月后行经颈静脉肝内门体分流术。另选同期健康志愿者 30 例为正常对照组,其中男 19 例,女 11 例,年龄 35~79 岁,平均(58.5±11.2)岁。均无长期大量饮酒史及任何肝脏和脾脏病史,肝功能实验室检查及经腹超声检查均提示正常。

二、仪器与方法

使用 Philips iU 22、西门子 Acuson S 2000 彩色多普勒超声诊断仪, C5-1 和 4C1 探头频率 1.5~5.0 MHz;配备 ARFI 分析软件。常规观察记录肝、脾的大小、形态、包膜及内部回声情况;门静脉内径、血流方向、频谱形态及最大血流速度,门静脉测量点定于主干距左右

分支 2~3 cm 处;肝右静脉、下腔静脉的内径、频谱形态及最大血流速度;脾静脉内径、频谱形态及最大血流速度。选择肝脏右前叶下段,检查时嘱受检者屏住呼吸,维持探头与扫查部位的垂直和固定,取样深度距体表 4~5 cm,避开肝内管道结构,应用 ARFI 检测肝脏剪切波速度(shear wave velocity, SWV),测量 10 次取其平均值;选择脾脏中部包膜下正对脾门的区域,取样深度距体表 3~4 cm,避开血管,行 ARFI 检测脾脏 SWV,测量 10 次取其平均值。

三、统计学处理

应用 SPSS 16.0 统计软件,计量资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较行 *t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、HVOD 组超声表现

HVOD 组 29 例均有不同程度的肝脏弥漫性损害,表现为:肝脏体积增大,包膜紧张,肝缘变钝,肝内回声增粗,分布不均匀,其中 25 例(86.0%)呈“斑片状”或“地图状”改变(图 1);脾脏大小正常 23 例(80.0%),回声均匀;门静脉血流方向均为向肝性血流,频谱形态异常 26 例(89.6%),表现为随呼吸不同程度期相性改变减弱或消失(图 2);肝静脉频谱形态异常 17 例(58.6%),呈“门静脉样”频谱改变;下腔静脉血流频谱随心动周期和呼吸运动规律性变化。



图 1 HVOD 组肝脏回声增粗,分布不均匀,肝内“斑片状”不均匀回声区

二、两组门静脉、脾静脉及肝静脉内径和流速比较
两组门静脉、脾静脉内径比较差异无统计学意义;HVOD 组门静脉和脾静脉流速,以及肝静脉内径和流速均较正常对照组减低,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 1 和图 2,3。

三、两组肝、脾脏 SWV 值比较

HVOD 组肝、脾 SWV 值均较正常对照组明显增高,差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$),见表 2 和图 4,5。

表1 两组门静脉、脾静脉及肝静脉内径和流速比较($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | 门静脉 | | 脾静脉 | | 肝静脉 | |
|-----------|-----------|-------------|-----------|-------------|------------|--------------|
| | 内径(cm) | 流速(cm/s) | 内径(cm) | 流速(cm/s) | 内径(cm) | 流速(cm/s) |
| 正常对照组(29) | 1.03±0.14 | 39.20±6.69 | 0.63±0.15 | 33.16±6.66 | 0.51±0.07 | 33.53±5.15 |
| HVOD组(30) | 0.97±0.19 | 16.91±6.23* | 0.59±0.20 | 14.01±6.71* | 0.47±0.06* | 27.94±11.53* |

与正常对照组比较,* $P<0.05$ 。

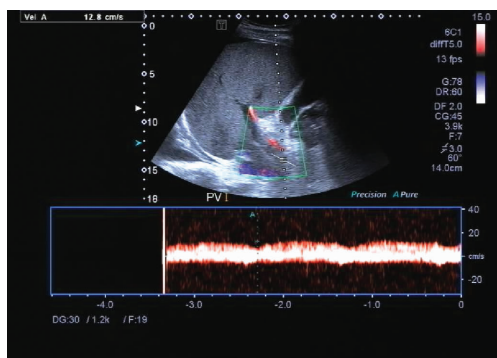


图2 HVOD组门静脉内径正常(0.8 cm),流速减低(12.8 cm/s),频谱随呼吸期相性减弱

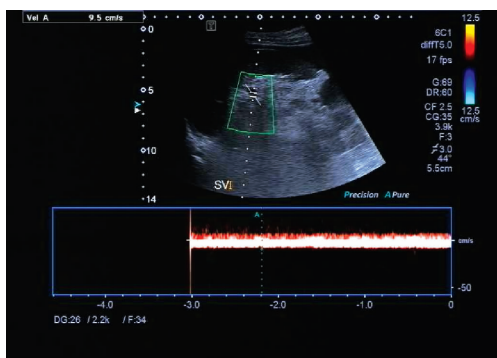


图3 HVOD组脾静脉内径正常(0.5 cm),流速减低(9.5 cm/s),频谱随呼吸期相性消失

表2 两组肝、脾脏 SWV 值比较($\bar{x}\pm s$) m/s

| 组别 | 肝脏 SWV 值 | 脾脏 SWV 值 |
|-----------|------------|------------|
| 正常对照组(29) | 1.09±0.07 | 2.12±0.49 |
| HVOD组(30) | 3.12±0.51* | 3.45±0.43* |

与正常对照组比较,* $P<0.01$ 。SWV:剪切波速度。

讨论

HVOD 临床少见,常见的致病原因目前所知有两大类,一是食用含吡咯双烷类生物碱(Pas)植物或被其污染的谷类;二是癌瘤化疗药物和免疫抑制剂的应用。在我国,误食含 Pas 的中草药而起病者占多数,近年来国内对于菊叶三七引起 HVOD 的报道逐渐增加^[3]。菊叶三七系含 Pas 的植物,该物质由肝内脱氢作用而成,其衍生物与亲核组织结构起反应,形成聚合物“结合砒咯”,具有肝毒性,可损害肝窦、小静脉内皮及周围肝细胞,导致肝实质损伤,并可阻塞静脉回流,导致肝窦高



A:HVOD组 SWV 为 3.13 cm/s;B:正常对照组 SWV 为 1.22 cm/s。

图4 两组肝脏 ARFI 图



A:HVOD组 SWV 值为 3.83 cm/s;B:正常对照组 SWV 为 1.78 cm/s。

图5 两组脾脏 ARFI 图

压,最后导致小静脉狭窄、闭塞。终末肝小静脉和肝窦内皮细胞、中央静脉周围第3带肝细胞损伤是 HVOD 的病理基础,其特征为肝小叶内直径 $<300\ \mu\text{m}$ 的中央静脉和小叶下静脉内皮损伤、内膜肿胀、内膜增生增厚和结缔组织增生纤维化^[4]。急性期表现为肝小静脉内膜炎,内膜肿胀增厚并使管腔狭窄,小叶中央明显淤血和不同程度的肝细胞破坏;亚急性期表现为中央静脉和小叶下静脉呈纤维素性静脉内膜炎,合并小叶中央纤维化;慢性期形成非门脉性肝硬化。

由于急性期 HVOD 的肝穿刺禁忌,目前 HVOD 的诊断多依赖于临床症状和实验室检查,常用的诊断标准有 Seattle 或 Baltimore 标准^[5-6]。本研究 29 例均为服用“菊叶三七”后致病,临床表现为上腹部胀痛不适、黄疸、肝肿大及腹水等症状或体征,均符合急性期 HVOD 的病理和表现,肝功能丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、碱性磷酸酶、 γ -谷氨酰转肽酶、总胆红素及直接胆红素均有不同程度升高。彩色多普勒超声表现具有以下几点特征:①肝脏弥漫性肿大,肝内回声增粗增密,分布不均匀,呈“斑片状”改变,这与肝窦扩张、肝小叶中央淤血和肝细胞变性坏死有关;②脾脏大小正常居多,本研究大部分病例(23/29)脾脏大小表现正常,可能由于该病起病较急,虽然有门静脉高压导致脾

脏淤血的发生,但是由于病程较短,尚未引起脾脏体积的增大;③门静脉及脾静脉内径正常,血流速度减慢,频谱形态随呼吸期相性改变减弱或消失,这是由于肝窦淤血、肝小叶中央静脉周围的肝细胞坏死及组织纤维化引起的急性窦后性门静脉高压;④肝静脉内径变细,血流速度减慢,频谱搏动减弱或消失呈门静脉样改变,无肝内交通静脉形成,无肝短静脉(第三肝门)等代偿静脉形成;⑤下腔静脉内径及血流速度正常,部分病例平卧位检查肝段下腔静脉内径相对变细,血流加快,这是由于肿大肝脏压迫所致,经改变为左侧卧位或坐位后,内径及血流速度可恢复正常。

基于上述 HVOD 的病理变化,除了可以应用彩色多普勒超声评估肝、脾的血流动力学改变,还可以应用 ARFI 评估肝、脾的组织弹性硬度。ARFI 是利用超声探头向指定区域发射短程、低频的声脉冲波,使受检组织产生局部的微小形变,组织形变大小取决于组织弹性,这种形变可以通过检测横向 SWV 而被量化,剪切波在肝、脾中传播速度越快,组织弹性硬度值也越大。研究^[7-8]显示 SWV 与病理肝纤维化分级相关性好,可用于评估肝纤维化程度。本研究中 HVOD 组肝脏 SWV 值为 (3.11 ± 0.49) m/s,明显高于正常对照组,甚至高于叶小萍等^[9]测得肝纤维化 S4 期的 SWV 值 $[(2.48 \pm 0.50)$ m/s],表明由于肝内小静脉的狭窄、闭塞,导致肝窦淤血、纤维结缔组织增生,使得肝组织密度发生改变,硬度增大;脾脏 SWV 值为 (3.45 ± 0.43) m/s,明显高于正常对照组,这是因为正常情况下脾静脉内的血液应直接汇入门静脉,但当门静脉高压时,脾静脉内的血液回流入门静脉受阻,血液淤积于脾脏,导致脾脏组织密度和组织硬度发生改变^[10],且脾脏弹性值可以反映门静脉压力变化^[11],本研究还发现在脾脏体积尚正常时脾脏的弹性硬度已经增大。

综上所述,彩色多普勒超声联合 ARFI 可为 HVOD 提供了更加丰富的诊断依据。根据明确特定的病史,

结合特征性的超声表现如肝内“斑片状”不均匀回声区,肝脏弹性硬度增大,门、脾静脉内径正常而流速减慢及脾脏大小正常而硬度增大等,可以做出 HVOD 的初步诊断。同时该方法也可作为治疗后随访和无创评估疗效的重要检测手段。

参考文献

- [1] 张魁,吴新军,俞子东,等.超声影像对菊叶三七致肝小静脉闭塞综合征的诊断价值[J].浙江中西医结合杂志,2013,23(8):647-649.
- [2] 陈爽,李春玲,高永艳.彩色多普勒超声对肝小静脉闭塞症的诊断价值[J].中国医学影像学杂志,2010,18(2):154-156.
- [3] 房龙,樊艳华,王晓娣,等.土三七致肝小静脉闭塞病的临床分析与文献复习[J].中日友好医院学报,2010,24(1):3-7.
- [4] Richardson P, Guinan E. Hepatic veno-occlusive disease following hematopoietic stem cell transplantation [J]. Acta Haematol, 2001, 106(1-2):57-68.
- [5] 杨贤增.核磁共振成像在肝小静脉闭塞病诊断中的临床价值研究[J].世界最新医学信息文摘,2016,16(41):27-48.
- [6] 李玉博,高雪梅,程敬亮.肝小静脉闭塞病的 MRI 表现[J].郑州大学学报(医学版),2015,50(2):289-292.
- [7] Toshima T, Shirabe K, Takeishi K, et al. New method for assessing liver fibrosis based on acoustic radiation force impulse: a special reference to the difference between right and left liver [J]. J Gastroenterol, 2011, 46(5):705-711.
- [8] Sporea I, Sirlin RL, Deleanu A, et al. Acoustic radiation force impulse elastography as compared to transient elastography and liver biopsy in patients with chronic hepatopathies [J]. Ultrachall Med, 2011, 32(1):46-52.
- [9] 叶小萍,冉海涛,成涓,等.声触诊组织量化技术——肝脏剪切波速度无创评估乙型肝炎肝纤维化程度的研究[J].中国超声医学杂志,2012,28(9):828-831.
- [10] Stefanescu H, Origorescu M, Lupsor M, et al. Spleen stiffness measurement using Fibroscan for the noninvasive assessment of esophageal varices in liver cirrhosis patients [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2011, 26(1):164-170.
- [11] 郑晓,李思杰,凌林,等.声触诊组织量化技术评估经颈静脉肝内门体分流术联合胃冠状静脉栓塞术疗效[J].中国医学影像技术,2015,31(6):876-879.

(修回日期:2016-07-28)

欢迎基金资助课题的论文投稿

为了进一步提高本刊的学术水平,鼓励基金资助课题(国家自然科学基金,国家各部委及省、市、自治区各级基金)的论文投到本刊。本刊决定,上述基金课题论文,本刊将以绿色通道快速发表。请作者投稿时,在文中注明基金名称及编号,并附上基金证书复印件。

欢迎广大作者踊跃投稿!

本刊编辑部