

实时剪切波弹性成像检测免疫清除期慢性乙型肝炎患者肝纤维化程度的研究

单妍 夏冰 何萍 杨保建 唐曼 韩力群

摘要 **目的** 探讨实时剪切波弹性成像(SWE)在检测免疫清除期慢性乙型肝炎患者肝纤维化程度中的临床应用价值。**方法** 应用 SWE 技术测量 213 例免疫清除期慢性乙型肝炎患者的肝脏弹性模量值,以病理结果为金标准,分析免疫清除期慢性乙型肝炎患者肝纤维化分期与 SWE 测值间的相关性;应用 ROC 曲线分析 SWE 诊断 \geq S2 期肝纤维化的效能。**结果** 213 例患者肝纤维化 S0、S1、S2 及 S3~S4 期的弹性模量值分别为 (6.73 ± 2.04) kPa、 (7.06 ± 2.60) kPa、 (88.34 ± 4.12) kPa 及 (12.82 ± 6.63) kPa,差异有统计学意义($F=22.141, P<0.01$)。肝脏弹性模量值与免疫清除期肝纤维化程度呈正相关($r=0.488, P=0.000$)。SWE 诊断 \geq S2 期肝纤维化的 ROC 曲线下面积为 0.739,截断值为 8.81 kPa,敏感性为 58.8%,特异性为 81.9%。**结论** SWE 技术可为诊断免疫清除期慢性乙型肝炎患者肝纤维化分期提供参考依据,为进一步治疗及预后提供一定帮助。

关键词 剪切波弹性成像,实时;免疫清除期;乙型肝炎,慢性;肝纤维化

[中图分类号] R575;R445.1

[文献标识码] A

Study on the liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B during immune clearance stage by real time shear wave elastography

SHAN Yan, XIA Bing, HE Ping, YANG Baojian, TANG Man, HAN Liqun

Department of Special Diagnosis, the 113th Hospital of PLA, Zhejiang 315040, China

ABSTRACT Objective To investigate the clinical application value of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B during immune clearance stage by real time shear wave elastography (SWE). **Methods** Two hundred and thirteen patients with chronic hepatitis B in immune clearance stage were enrolled in this study. Data of liver elastic modulus was measured by SWE, using pathological results as the golden standard, the correlation between the degree of liver fibrosis and elastic modulus was analyzed. The efficacy of diagnosis of liver fibrosis (\geq S2 stage) by SWE data was analyzed with ROC curve. **Results** The elastic modulus of 213 patients with liver fibrosis in stage S0, S1, S2 and S3~S4 were (6.73 ± 2.04) kPa, (7.06 ± 2.60) kPa, (88.34 ± 4.12) kPa, (12.82 ± 6.63) kPa, respectively. The differences of elastic modulus among groups were significant ($F=22.141, P<0.01$). There was a positive correlation between the elastic modulus of liver and the degree of liver fibrosis in the stage of immune clearance ($r=0.488, P=0.000$). The area under ROC curve in diagnosis of \geq S2 stage liver fibrosis was 0.739, the cutoff value was 8.81 kPa, the sensitivity and specificity were 58.8% and 81.9%, respectively. **Conclusion** SWE technology provides a reference for the diagnosis of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B, and is helpful for further treatment tragedy and prognosis.

KEY WORDS Shear wave elasticity imaging, real time; Immune clearance stage; hepatitis B, chronic; Liver fibrosis

抗乙型肝炎(以下简称乙肝)病毒治疗的最佳时期是免疫清除期,因此早期诊断免疫清除期至关重要,但免疫清除期初期病情较隐匿,临床上容易导致漏误诊,肝组织活检病理学检查虽为金标准^[1],但其为有创性检

查,患者不能完全接受。随着超声技术的不断发展,实时剪切波弹性成像(real time shear wave elasticity imaging, SWE)作为一种新型无创技术,可定量评估肝脏硬度。本研究应用 SWE 技术检测免疫清除期乙肝患者的纤

维化程度,为临床提供参考依据。

资料与方法

一、研究对象

选取 2015 年 1 月至 2016 年 12 月免疫清除期的乙肝患者 213 例,其中男 141 例,女 72 例,年龄 29~53 岁,中位年龄 39 岁;均满足《慢性乙型肝炎防治指南(2015 年版)》^[2]中乙肝免疫清除期的血清学特征,包括血清乙肝表面抗原阳性超过半年、乙肝 e 抗原阳性、血清乙肝病毒 DNA 载量 >2000 U/ml 及谷丙转氨酶 >正常值上限。排除标准:伴有自身免疫性或药物性肝病、肝硬化及其他严重病症;合并有肝癌的患者;已受人免疫缺陷病毒、甲型、丙型及戊型肝炎病毒等感染的患者。

二、仪器与方法

1.仪器:使用 Super Sonic Imagine Aixplorer 彩色多普勒超声诊断仪,凸阵探头,频率 1~6 MHz。

2.超声检查:嘱患者平卧,先行肝脏常规超声扫查,手臂抬高,充分暴露肋间隙,将探头置于受检者右侧第四五肋间,探头紧贴肋间隙皮肤,切换至 SWE 模式,将取样框置于肝包膜下 2~3 cm 处,避开血管,嘱患者屏气,使取样框颜色充填满意,待图像稳定后冻结图像,Qbox 测量时圆形感兴趣区直径为 20 mm,同一部位连续测量 5 次,若出现较大差距,则测量 10 次,取平均弹性模量值。所有检查均由同一工作 5 年以上超声医师操作完成。

3.病理检查:所有患者均行肝脏穿刺活检,嘱其平卧,以 SWE 取样框区域为活检靶目标,使用美国 Bard 18 G 组织活检针进入皮下后,使其垂直皮肤迅速刺入肝脏约 2.5 cm,约 0.1 s 活检针自动弹出,抽出淡红色肝组织至少长约 1.5 cm,由两名资深病理医师采用盲法阅片共同诊断。病理学诊断参考 2001 年版《病毒性肝炎防治方案》^[3]中慢性肝炎病理分期,纤维化分期为 S0~S4 期。根据肝组织纤维化的不同分期(S0、S1、S2、S3~S4)将免疫清除期分为初、早、中、后期 4 个阶段^[4]。

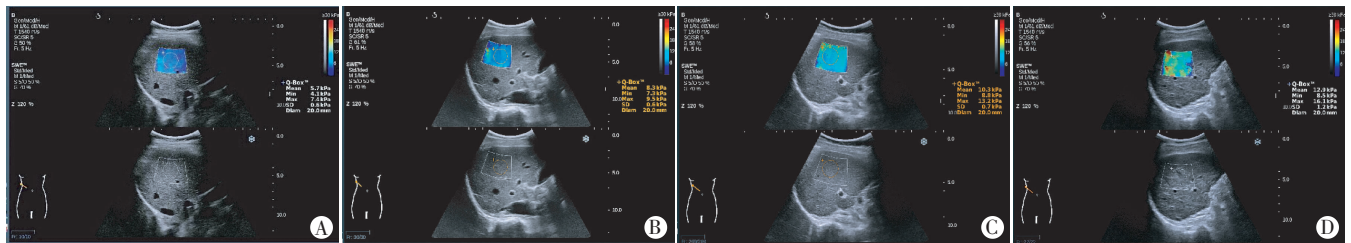
三、统计学处理

应用 SPSS 19.0 统计软件,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析;正态性分布资料单因素组间均数比较采用方差分析,非正态性分布资料单因素组间均数比较行非参数检验。肝脏弹性模量值与病理分期间的相关性采用 Spearman 等级相关分析。绘制 ROC 曲线计算诊断 $\geq S2$ 期肝纤维化的曲线下面积,根据约登指数的最高临界点确定诊断截断值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、肝纤维化分期情况

213 例患者中,S0 期患者 9 例,平均弹性模量值 (6.73 ± 2.04) kPa;S1 期患者 85 例,平均弹性模量值 (7.06 ± 2.60) kPa;S2 期患者 43 例,平均弹性模量值 (8.34 ± 4.12) kPa;S3~S4 期患者 76 例,平均弹性模量值 (12.82 ± 6.63) kPa。见图 1。肝纤维化不同分期患者平均



A: S0 期,弹性模量值 5.7 kPa; B: S1 期,弹性模量值 8.3 kPa; C: S2 期,弹性模量值 10.3 kPa; D: S3~S4 期,弹性模量值 12.9 kPa。

图 1 肝纤维化不同分期患者 SWE 图

弹性模量值比较差异有统计学意义($F=22.141, P=0.000$)。

二、肝脏弹性模量值与免疫清除期肝纤维化程度的相关性分析

随着肝纤维化程度加重,弹性模量值随之增加。肝脏弹性模量值与免疫清除期肝纤维化程度呈正相关($r=0.488, P=0.000$),见图 2。

三、SWE 技术评估 $\geq S2$ 期肝纤维化的诊断效能

以肝脏弹性模量值判断显著肝纤维化($\geq S2$ 期),绘制 ROC 曲线获得曲线下面积为 0.739,诊断 $\geq S2$ 期肝纤维化的弹性模量截断值为 8.81 kPa,敏感性为 58.8%,特异性为 81.9%。见图 3。

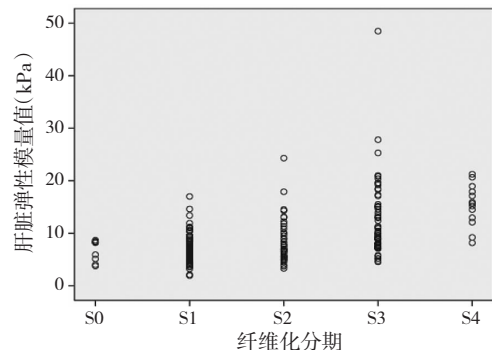


图 2 肝脏弹性模量值与免疫清除期纤维化程度相关性散点图

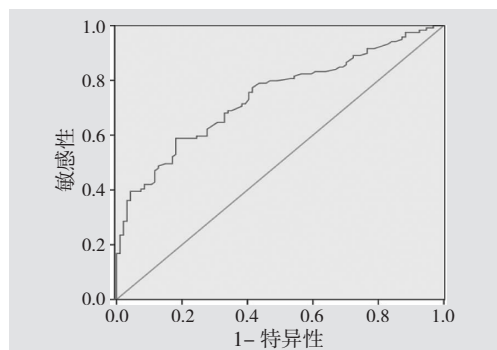


图3 肝脏弹性模量值诊断免疫清除期乙肝患者 \geq S2期肝纤维化的ROC曲线图

讨 论

乙肝患者感染乙肝病毒后有4个时期,分别是免疫耐受期、免疫清除期、低(非)复制期及再活动期^[2],从免疫耐受期进入到免疫清除期时,患者的免疫系统就开始识别并清除乙肝病毒,而这个时期是肝组织纤维化快速进展的阶段^[5-6],治疗效果个体化差异最明显。免疫清除期的临床表现最为复杂,但早期可能并不明显,有时会呈隐匿性进展,且部分患者可不经免疫耐受期直接进入免疫清除期。对于免疫清除期的乙肝患者,如果得到及时的治疗,可以逆转病情,有效预防肝硬化及并发症的发生,故及时发现免疫清除期进展性肝纤维化的程度非常重要。

对于肝炎患者,临床上常用的检测手段有超声、CT及实验室检查等。二维超声对肝实质回声是否增粗、光点致密等有很好的显示作用,但是缺少对肝纤维化的一个量化标准。实验室检查其DNA的数据也尚无一个精准的界限,谷丙转氨酶水平会受多种非乙肝病毒因素的影响,容易将免疫清除期与免疫耐受期误判,而让所有患者均行肝脏穿刺活检也是不可行的^[7]。SWE技术是近年研究的热门课题,其通过独特技术的探头晶片高速发射多点聚焦的声辐射力脉冲波使组织发生形变,在组织不同深度连续聚焦形成“马赫锥”现象,提高剪切波在组织中的传播速度,采用超高速超声成像系统^[8]获取剪切波较高时间分辨力的弹性图像。杨氏模量即组织弹性绝对值,是组织活动能力及恶质变的重要参数^[9]。弹性波的传播速度与组织的硬度密切相关,研究^[10]发现,肝组织炎症程度越严重,肝组织纤维化程度也越严重,两者呈正相关,进一步证实了肝脏炎症在肝组织纤维化发展中的重要作用,这也为SWE技术评判乙肝患者肝脏炎症分级提供了理论可能。

本研究共纳入213例免疫清除期的乙肝患者,比较其不同肝纤维化分期的弹性模量值,差异有统计学意

义($F=22.141, P=0.000$),说明肝脏弹性模量值的增加能预测肝脏硬度的增加,弹性模量值与肝脏病理学的结果有较好的一致性,肝纤维化程度越重,弹性模量值越大,故SWE可对肝纤维化程度进行评估,这与研究^[11]结果一致。以肝脏弹性模量值绘制ROC曲线评估诊断 \geq S2期肝纤维化的曲线下面积为0.739,截断值为8.81 kPa,说明SWE技术诊断显著肝纤维化的准确性较高。李冰等^[12]研究显示患者谷丙转氨酶升高2倍以上时肝脏弹性模量值会受到影响,升高10倍以上影响会更加明显。但本结果有细微差别,分析原因是本研究纳入对象谷丙转氨酶大于正常值上限。

综上所述,SWE技术具有无创、重复性高、操作简便及耗时短的优点,可为诊断免疫清除期慢性乙型肝炎患者肝纤维化分期提供参考依据,为进一步治疗及预后提供一定帮助。

参 考 文 献

- [1] Palmeri ML, Wang MH, Dahl JJ, et al. Quantifying hepatic shear modulus in vivo using acoustic radiation force[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2008, 34(4): 546-558.
- [2] 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年版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2015, 23(12): 888-905.
- [3] 中华医学会传染病与寄生虫学分会, 肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案[J]. *中华传染病杂志*, 2001, 19(1): 56-62.
- [4] 艾书玲, 何清, 唐奇远, 等. 248例慢性乙型肝炎病毒感染免疫清除期演变规律的研究[J]. *中国病毒病杂志*, 2013, 3(9): 382-386.
- [5] Hui CK, Leung N, Yuen ST, et al. Natural history and disease progression in Chinese chronic hepatitis B patients in immune-tolerant phase[J]. *Hepatology*, 2007, 46(2): 395-401.
- [6] Ke WM, Xie SB, Yu LN, et al. Decline of serum HBV DNA and no change apportioned by the same hepatic parenchyma cell volume from hepatic fibrosis stage 1 to stage 4 during the natural history of chronic hepatitis B[J]. *Intervirology*, 2008, 51(2): 235-240.
- [7] 曾庆磊, 李春霞, 徐光华, 等. HBeAg阳性慢性HBV感染者免疫耐受期和免疫清除期的误判[J]. *中华临床感染病杂志*, 2016, 9(1): 59-61.
- [8] 敬雷, 叶新华, 董叶, 等. 剪切波弹性成像评价不同回声颈动脉斑块的弹性特征[J]. *临床超声医学杂志*, 2016, 18(7): 459-462.
- [9] 卞东林, 王学梅, 黄崑, 等. 剪切波弹性成像在鉴别间叶组织源性良性肿块中的应用[J]. *中国医科大学学报*, 2014, 43(6): 556-558.
- [10] 洪勇强. 实时剪切波弹性成像在慢性乙型肝炎肝纤维化和炎症分级中的应用价值[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2014, 22(6): 737-739.
- [11] 曾婕, 吴莉莉, 郑荣琴, 等. 实时剪切波弹性成像检测肝脏弹性模量与肝纤维化分期的相关性研究[J]. *中华医学超声杂志(电子版)*, 2012, 9(9): 21-23.
- [12] 李冰, 张健, 韩萍, 等. 瞬时弹性扫描仪测定中国人慢性乙型肝炎患者肝脏硬度的影响因素分析[J]. *中国实验诊断学*, 2011, 15(12): 2061-2063.

(收稿日期: 2017-04-13)