

实时二维剪切波弹性成像技术无创评价肝纤维化程度及其与病理分期的相关性研究

李昶玥 郑颖 张媛 孟繁坤

摘要 目的 探讨实时二维剪切波弹性成像(SWE)技术无创评价慢性乙型肝炎患者肝纤维化程度的诊断价值及其与病理分期的相关性。方法 选取行经皮肝脏穿刺活检病理组织学检查确诊的慢性乙型肝炎患者 213 例作为病例组,另选取同期健康体检成人 40 例作为对照组,两组均应用 SWE 技术行肝脏弹性检测,获取肝脏弹性值(LSM),并与肝穿刺活检病理结果进行对照分析,探讨 LSM 与肝纤维化病理分期的相关性。以肝活检病理结果为金标准,绘制 LSM 预测不同肝纤维化病理分期的受试者工作特征(ROC)曲线,并计算其曲线下面积。结果 病例组 S1、S2、S3 及 S4 期患者肝脏 LSM 与对照组比较,差异均有统计学差异(均 $P < 0.05$)。病例组患者中,除 S0 期与 S1 期、S3 期与 S4 期患者肝脏 LSM 比较差异无统计学意义,余各分期两两比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。相关性分析结果表明,LSM 与肝纤维化病理分期呈正相关($r = 0.53, P < 0.05$)。各病理分期肝纤维化患者 LSM 诊断肝纤维化的 ROC 曲线下面积分别为 0.822、0.814、0.843 及 0.814; $\geq S1$ 期阈值为 9.56 kPa, $\geq S2$ 期阈值为 9.64 kPa, $\geq S3$ 期阈值为 11.64 kPa, S4 期阈值为 13.43 kPa。结论 SWE 技术可以较好地判断慢性乙型肝炎患者肝纤维化程度,为临床治疗和疗效评定提供重要依据。

关键词 剪切波弹性成像,二维,实时;乙型肝炎,慢性;肝纤维化

[中图分类号]R575.1;R445.1

[文献标识码] A

Correlational study of liver fibrosis and pathological staging non-invasive evaluated by real time two-dimensional shear wave elastography

LI Changyue, ZHENG Ying, ZHANG Yuan, MENG Fankun

Department of Ultrasound, Beijing You'an Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100054, China

ABSTRACT Objective To evaluate the value of real time two-dimensional shear wave elastography(SWE) in evaluating liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B, and to explore the correlation between fibrosis and pathological staging. **Methods** A total of 213 patients with chronic hepatitis B infection underwent percutaneous liver biopsy for histopathological examination were selected as case group. At the same time, 40 cases of healthy adults were selected as control group. Liver elasticity was detected by SWE technique in two groups, the liver stiffness of measurement (LSW) was taken as the SWE index, and the liver biopsy and pathological results were compared and analyzed. The correlation between LSM and liver fibrosis staging was analyzed. Taken liver biopsy results as the gold standard, the receiver operating characteristic(ROC) curve of LSM for predicting different liver fibrosis stages was plotted, and the area under the curve(AUC) was calculated. **Results** There were statistical differences of LSM between case group (S1, S2, S3, S4 stage) and control group (all $P < 0.05$). There were no statistical difference between S0 and S1, S3 and S4 in different stages of liver fibrosis, and there were statistically differences among the other groups (all $P < 0.05$). LSM of case group was positively correlated with liver fibrosis staging ($r = 0.53, P < 0.05$). According to the difference of each LSM, the AUC were 0.822, 0.814, 0.843 and 0.814, the threshold of $\geq S1$ stage was 9.56 kPa, the threshold of $\geq S2$ stage was 9.64 kPa, the threshold of $\geq S3$ stage was 11.64 kPa, and the threshold of S4 stage was 13.43 kPa. **Conclusion** SWE can better distinguish the degree of liver fibrosis in chronic hepatitis, which can provide an important basis for clinical treatment and evaluation of curative effects.

KEY WORDS Shear wave elastography, two-dimensional, real-time; Hepatitis B, chronic; Liver fibrosis

肝纤维化由各种慢性肝病发展而来,在肝纤维化 S1、S2 期给予有效治疗,可达到完全逆转,而 S3 期及以上则被逆转的概率明显降低^[1]。因此,准确评价肝纤维化程度对于临床治疗具有重大意义。肝组织穿刺活检是评价肝脏纤维化程度的“金标准”,但因其有创,部分患者较难接受,限制了临床使用,且每次采集肝组织的样本量仅占整个肝组织的 1/50 000,无法全面评估整个肝组织的病理状态。实时二维剪切波弹性成像(shear wave elastography, SWE)在肝弹性检测方面具有较高的价值^[2],但鲜见大样本慢性乙型肝炎(以下简称慢性乙肝)患者肝纤维化程度评价的研究,本研究旨在通过大样本量探索 SWE 技术在慢性乙肝患者肝纤维化中的诊断价值。

资料与方法

一、研究对象

选取 2015 年 3 月至 2017 年 3 月在我院确诊的慢性乙肝患者 213 例(病例组),其中男 126 例,女 87 例,年龄 18~64 岁,平均(36±10)岁。103 例肝功能异常,56 例总胆红素升高。入选标准:①均经超声引导下经皮肤肝脏穿刺活检病理学检查证实;②均明确感染乙肝病毒 6 个月以上;③均有血清、病毒标记物检测结果。排除标准:①肝炎合并多种原因引起的脂肪肝;②其他原因导致的肝纤维化及肝硬化;③妊娠或哺乳期妇女;④肝炎合并人类免疫缺陷病毒感染、肝脏恶性占位病变及肝移植术后患者;⑤谷丙转氨酶高出正常值 5 倍及 5 倍以上患者。

另选取同期体检健康者 40 例(对照组),其中男 18 例,女 22 例,年龄 18~65 岁,平均(36±11)岁,既往体健,均无脂肪肝病史、无吸烟及酗酒习惯。本研究经我院伦理委员会批准,所有受试者均签署知情同意书。

二、仪器与方法

1. 仪器:使用法国 SuperSonic Supersonic Aixplorer 彩色多普勒超声诊断仪,SC6-1 凸阵探头,频率 1~6 MHz;具备实时剪切波弹性成像功能。

2. SWE 检查:依照 2015 年世界医学生物学超声联合会大会指南^[3]的方法,受试者取平卧或侧卧位,右上肢抬高,于右肋间选择合适切面后切换到 SWE 模式,距肝包膜 1~5 cm 的肝实质处放置感兴趣区, SWE 检测位置应与穿刺部位尽量保持一致,扫查时避开粗大血管及胆囊,嘱患者屏住呼吸 3~5 s 进行成像,形成彩色图像后冻结图像,选取 2 cm 圆形定量取样区,待其

内颜色完全充满,图像均匀无杂质则为取样成功,仪器自动计算出该区域的剪切波弹性值(LSM),每例患者检查 5 次,取平均值。

3. 病理学检查:按肝脏纤维化程度分 S0~S4 期^[4]: S0 期为无纤维化;S1 期为汇管区纤维化扩大,但局限于窦周及小叶内;S2 期为汇管区周围纤维化,纤维间隔形成;S3 期为纤维间隔伴小叶结构紊乱,但尚无肝硬化;S4 期为早期肝硬化或肝硬化。

三、统计学处理

应用 SPSS 17.0 统计软件,所有数据行正态性检验,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。相关性分析采用 Spearman 等级相关分析法。以肝活检病理结果为金标准,绘制 LSM 预测不同肝纤维化病理分期的受试者工作特征(ROC)曲线,并计算其曲线下面积(AUC),确定 LSM 诊断各期肝纤维化的阈值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、病例组病理检查结果

病例组 213 例患者均经超声引导下经皮肤肝脏穿刺活检,成功率 100%,其中肝纤维化 S0 期 42 例, S1 期 46 例, S2 期 56 例, S3 期 48 例, S4 期 20 例。

二、病例组与对照组 SWE 检查结果比较

病例组与对照组 SWE 检测成功率均为 100%。SWE 检测图像见图 1~6。病例组 S0、S1、S2、S3 及 S4 期肝脏 LSM 分别为(6.88±1.234)kPa、(7.835±2.585)kPa、(9.745±3.132)kPa、(13.115±5.764)kPa 及(13.028±5.452)kPa。其中病例组 S0 期患者肝脏 LSM 与对照组(6.3±1.0)kPa 比较,差异无统计学意义;余各期与对照组比较,差异均有统计学差异(均 $P < 0.05$)。

病例组 S0~S4 期组内比较,病例组 S0 期与 S1 期、S3 期与 S4 期间比较差异无统计学意义;S1 期与 S2 期、S2 期与 S3 期间比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),且 LSM 值随着肝纤维化程度加重而升高;S0 期与 S2 期、S3 期、S4 期, S1 期与 S3 期、S4 期, S2 期与 S4 期比较,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

三、相关性分析

相关性分析结果显示,LSM 与肝纤维化程度分期呈正相关($r=0.53, P < 0.05$)。

四、SWE 各期阈值及 ROC 曲线分析

以病理结果为金标准,绘制各期 LSM 诊断肝纤维化的 ROC 曲线(图 7),其 AUC 分别为 0.822、0.814、

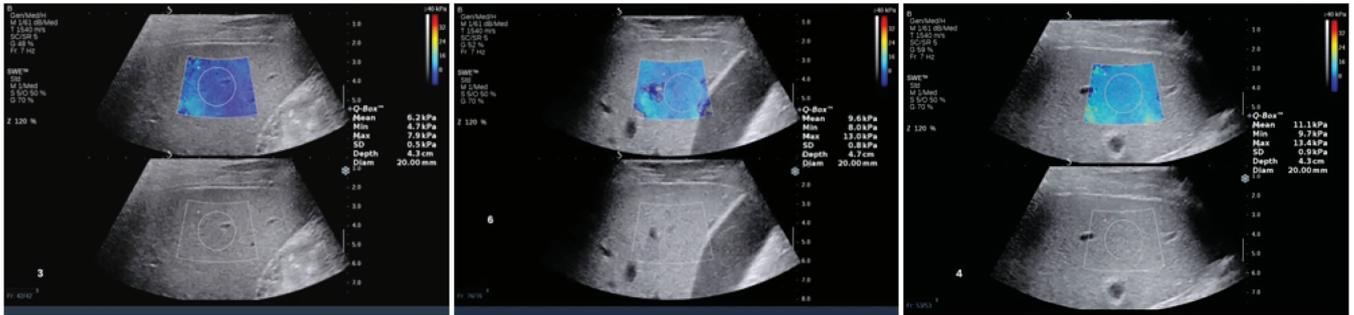


图 1 对照组肝脏 SWE 成像图(梯形区内以深蓝色为主,且填充均匀,圆形区示取样区 LSM 为 6.2 kPa) 图 2 病例组 S0 期肝脏 SWE 成像图(梯形区内可见浅蓝色分布,整体颜色较对照组变浅,圆形区示取样区 LSM 为 9.6 kPa) 图 3 病例组 S1 期肝脏 SWE 成像图(梯形区内颜色进一步转淡,部分出现黄色,圆形区示取样区 LSM 为 11.1 kPa)

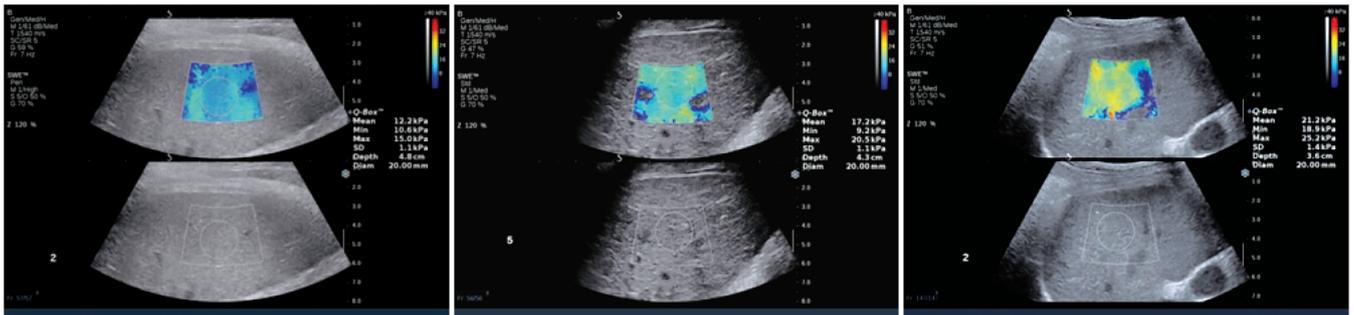
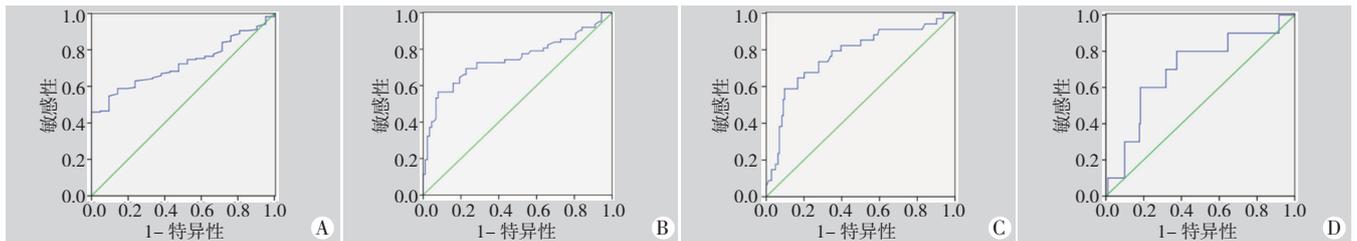


图 4 病例组 S2 期肝脏 SWE 成像图(梯形区内黄色范围增大,深蓝色范围缩小,整体图像颜色欠均匀圆形区示取样区 LSM 为 12.2 kPa) 图 5 病例组 S3 期肝脏 SWE 成像图(梯形区内以黄色及淡蓝色为主,整体图像颜色不均匀,圆形区示取样区 LSM 为 17.2 kPa) 图 6 病例组 S4 期患者 SWE 成像图(梯形区内以黄色范围为主,可见红色区域,整体图像颜色不均匀,圆形区示取样区内 LSM 为 21.1 kPa)



A: \geq S1 期; B: \geq S2 期; C: \geq S3 期; D: S4 期。

图 7 各期 LSM 诊断肝脏纤维化的 ROC 曲线图

0.843 及 0.814, \geq S1 期阈值为 9.56 kPa, \geq S2 期阈值为 9.64 kPa, \geq S3 期阈值为 11.64 kPa, S4 期阈值为 13.43 kPa。见表 1。

表 1 LSM 预测不同肝纤维化分期的诊断价值

病理分期	AUC	95%可信区间	阈值(kPa)	敏感性(%)	特异性(%)
\geq S1 期	0.822	0.754-0.840	9.56	45.9	100
\geq S2 期	0.814	0.767-0.840	9.64	56.5	92.0
\geq S3 期	0.843	0.772-0.874	11.64	58.8	89.0
S4 期	0.814	0.767-0.843	13.43	60.0	81.8

讨 论

各种慢性肝病进展到终末期则引发肝纤维化,肝组织活检虽被认为是评价肝纤维化和肝硬化程度的

“金标准”,但由于其有创,不易为患者接受。SWE 技术结合传统二维成像可以实时观察人体肝组织的弹性,全面反映同一个病灶内不同区域的弹性值,能更准确客观地反映组织不同的病理状态。研究^[5]结果表明 LSM 与肝纤维化有很好的对应性。目前,国内外对于 SWE 技术在临床中的应用价值已经取得了显著的成果,但针对慢性乙肝患者肝纤维化分期的研究较少,本研究样本量较以往研究明显增加,并排除了多种因素对研究结果的干扰,重点探讨 SWE 技术对慢性乙肝患者肝纤维化分期的应用价值。

Suh 等^[6]应用 SWE 技术检测出肝脏的正常 LSM 范围为 2.6~6.2 kPa,本研究结果显示对照组的 LSM 为 (6.3±1.0)kPa,与其研究结果基本一致。为排除评价肝纤维化分期时易受检查部位、感兴趣区内血管走行的

影响,本研究病例检查时统一取样于肝右叶 7、8 肋间,感兴趣区尽量避开大血管走行区。研究^[7]指出,肝脏 LSM 受谷丙转氨酶的影响,肝组织病理炎症分级明显,对于谷丙转氨酶超过正常范围最高值 5 倍的患者而言,LSM 测值可能会偏高,炎症的因素应该被考虑在内,因此本研究严格遵守排除标准,排除谷丙转氨酶升高 5 倍及 5 倍以上患者。但本研究病例组中 103 例肝功能异常,56 例总胆红素升高,可能会使肝 LSM 值受到轻微影响,应在今后的工作中进一步细化转氨酶及胆红素升高后的诊断标准,确定其对肝脏 LSM 值的影响。

本研究结果表明肝纤维分期自 S0 期至 S4 期患者的 LSM 值由低到高;相关性结果也显示,LSM 与肝纤维化程度分期呈正相关,说明 LSM 值会随着肝纤维分期增高而增高,LSM 值与病理发展相一致,说明 SWE 技术诊断肝纤维化程度有一定的可行性。本研究结果表明,肝纤维化分期 \geq S2 期时 AUC 为 0.814,阈值为 9.64 kPa,敏感性和特异性分别为 56.5% 和 92.0%; \geq S3 期时 AUC 为 0.843,阈值为 11.64 kPa,敏感性和特异性分别为 58.8% 和 89.0%。可见 SWE 技术在区分显著肝纤维化 S2 期和严重肝纤维化 S3 期时的特异性和敏感性均较高,且 AUC 均达到 80% 以上。这表明 SWE 技术可以较好地判断慢性乙肝患者肝纤维化程度,且对于显著肝纤维化、严重肝纤维化有较好的诊断效能,能够为临床诊断肝纤维提供理论及技术支持。

虽然本研究结果显示 SWE 检测有很好的重复性,且可以较好地判断慢性乙肝患者肝纤维化程度,但仍存在不足:①在操作过程中发现存在 LSM 与肝脏病理

分期不相符的情况,这可能与复合病因相关;②与肝纤维化结节类型不同存在相关性;③未考虑患者的体质指数、血清学检查结果,今后研究中应将患者细化后再次分组得出相应的阈值,以期可以更好地为临床提供信息。

综上所述,SWE 技术可评估慢性乙肝患者肝纤维化程度,临床可广泛应用,以实现肝纤维化的早期诊断和治疗,改善患者预后。

参考文献

- [1] 徐列明.肝纤维化的研究进展[J].中华肝脏病杂志,2010,18(8):563-565.
- [2] Ophir J,CesPedes I,Ponnekanti H,et al.Elastography:a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues [J].Ultrason Imaging,1991,13(2):111-134.
- [3] Ferraioli G,Filice C,Castera L,et al.WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography:Part 3:liver[J].Ultrasound Med Biol,2015,45(1):1161-1179.
- [4] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会,肝病学会.病毒性肝炎防治方案[J].中华肝脏病杂志,2000,8(6):324-329.
- [5] Ferraioli G,Tinelli C,Dal Bello B,et al.Liver Fibrosis Study Group. Accuracy of real-time shear wave elastography for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis C:a pilot study [J].Hepatology,2012,56(6):2125-2133.
- [6] Suh CH,Kim SY,Kim KW,et al.Determination of normal hepatic elasticity by using real-time shear wave elastography [J].Radiology,2014,271(3):895-900.
- [7] 岳晓粉,陆伟,侯伟,等.肝脏炎症及胆红素对 FibroScan 诊断慢性乙肝肝纤维化的影响[J].天津医药,2013,41(5):426-429.

(收稿日期:2017-10-24)

(上接第 517 页)



图 1 二维超声示胎儿上腹部见小肠肠管呈轴心盘状包块,呈典型的“漩涡征” 图 2 CDFI 示系膜血管与肠管纠结在一起形成多层环状血流,即血流“漩涡征” 图 3 引产后大体标本示回肠顺时针旋转 360° (箭头示)

根部走行,呈现典型的轴心盘状的“漩涡征”,是构成超声表现的病理学基础^[1]。本病例超声表现为典型的“漩涡征”声像,故不难做出诊断。本病需与肠套叠进行鉴别:肠扭转表现为上腹部正中的轴心盘状包块,而肠套叠表现为右中下腹的同心圆形包块。超声可作为该病产前诊断首选的检查方法,有助于产科管理及预后。

参考文献

- [1] Yilmaz Y, Demirel G, Ulu HO, et al. Urgent surgical management of a prenatally diagnosed midgut volvulus with malrotation [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2012, 16(4):52-54.

(收稿日期:2018-04-08)