

声触诊组织量化技术在评估乙肝所致慢加急性肝衰竭病情及预测预后的应用价值

包明稳 董常峰 冯程

摘要 **目的** 应用声触诊组织量化技术(VTQ)检测肝脏剪切波速度(LSWV),探讨其在乙型病毒性肝炎所致慢加急性肝衰竭(ACLF-HBV)患者病情评估及预测预后中的临床应用价值。**方法** 选取我院确诊的ACLF-HBV患者128例,收集血常规、凝血及肝肾功生化指标,同日行超声检查及LSWV测定,计算超声评分、肝病评分,终末期肝病模型(MELD)积分。随访12周,每两周复查LSWV,根据临床预后分为好转组85例和恶化组43例,比较两组上述参数的差异,以临床结局及实验室指标作为金标准,绘制LSWV、肝病评分、MELD积分评估CLF-HBV预后的受试者工作特征(ROC)曲线,确定其截断值并计算相应的曲线下面积(AUROC)、敏感性、特异性。**结果** LSWV总检测成功率为93.75%。入组时LSWV为 (1.89 ± 0.26) m/s,随访12周,恶化组LSWV高于好转组 $[(2.12\pm 0.31)$ m/s vs. (1.57 ± 0.28) m/s],差异有统计学意义($P<0.05$)。以LSWV 2.15 m/s作为诊断ACLF-HBV患者预后不良的截断值,其敏感性为74.8%,特异性为65.4%,AUROC为0.87,预测效能高于肝病评分(AUROC:0.69)和MELD积分(AUROC:0.71),差异均有统计学意义($P=0.028, 0.019$)。**结论** 应用VTQ技术评估ACLF-HBV患者预后的准确率较高,动态检测LSWV的变化对于患者预后评估有一定临床价值。

关键词 超声检查;弹性成像,剪切波;病毒性肝炎,乙型;慢加急性肝衰竭;预后

[中图分类号]R445.1;R575.3

[文献标识码]A

Application value of acoustic palpation tissue quantification technique in evaluation and prognosis in patients with acute-on-chronic liver failure caused by hepatitis B

BAO Mingwen, DONG Changfeng, FENG Cheng

Department of Ultrasound, the Third People's Hospital of Shenzhen, Shenzhen 518020, China

ABSTRACT Objective To investigate the clinical application value of acoustic palpation tissue quantification (VTQ) technique in detecting liver shear wave velocity (LSWV) in patients with acute-on-chronic liver failure caused by hepatitis B virus infection (ACLF-HBV) and predicting prognosis. **Methods** A total of 128 patients with ACLF-HBV diagnosed in our hospital were enrolled. Blood routine, coagulation and liver and kidney function biochemical indexes were collected. Ultrasound and LSWV measurements were performed on the same day. Ultrasound score, CTP score and MELD points were calculated. After 12 weeks of follow-up, LSWV was reviewed every two weeks. According to the clinical prognosis, the patients were divided into the improved group ($n=85$) and the worsening group ($n=43$). The above parameters were compared between the two groups. The clinical outcomes and laboratory indicators were used as the gold standard, evaluated by LSWV and CTP scores and the MELD score were drawn, the ROC curve of the prognosis of patients with CLF-HBV, the cutoff value was determined and the area under the curve, sensitivity and specificity were calculated. **Results** The total success rate of LSWV was 93.75%. The LSWV was (1.89 ± 0.26) m/s at the time of enrollment. After 12 weeks of follow-up, the LSWV in the worsening group was higher than that in the improved group $[(2.12\pm 0.31)$ m/s vs. (1.57 ± 0.28) m/s, $P<0.05$]. Taken LSWV was 2.15 m/s as the cutoff value for poor prognosis, the sensitivity was 74.8% and the specificity was 65.4%. The area under ROC (AUROC) of the prognosis of patients with ACLF-HBV was 0.87, and the predictive efficacy was higher than CTP score (AUROC:0.69) and MELD scores (AUROC:

基金项目:国家自然科学基金重点项目(61031003);国家自然科学基金面上项目(81471735,81570552);深圳市科技计划项目(卫生类)(2016013)

作者单位:518020 深圳市第三人民医院超声科

通讯作者:冯程, Email:419530670@qq.com

0.71), there were significant differences ($P=0.028, 0.019$). **Conclusion** The VTQ technique has high accuracy in evaluating the prognosis in patients with ACLF-HBV. The dynamic detection of LSWV has certain clinical value for the evaluation of prognosis.

KEY WORDS Ultrasonography; Elastography, shear wave; virus hepatitis, type B; Acute-on-chronic liver failure; Prognosis

慢加急性肝衰竭 (acute-on-chronic liver failure, ACLF) 主要因乙型病毒性肝炎病毒感染引起, 其起病隐匿, 病情凶险、并发症多及病死率高。早期及时发现并评估病情, 选择有针对性的治疗方案是降低病死率的关键^[1]。声触诊组织量化 (virtual touch tissue quantification, VTQ) 技术是搭载于彩色多普勒超声平台的新技术, 可在超声检查过程中根据病情需要测量肝脏剪切波速度 (liver shear wave velocity, LSWV)。本研究应用 VTQ 技术检测 LSWV 值, 旨在探讨其在乙型病毒性肝炎感染所致 ACLF (acute-on-chronic hepatitis B liver failure, ACLF-HBV) 患者病情评估及预后预测中的临床应用价值。

资料与方法

一、研究对象

选取2016年6月至2018年7月经我院肝病科确诊的 ACLF-HBV 住院患者 128 例, 其中男 72 例, 女 56 例; 年龄 22~68 岁, 平均 (47±12) 岁; 均符合《肝衰竭诊疗指南》^[2] 中诊断标准: 总胆红素 >171 μmol/L; 凝血酶原活动度 (prothrombin time activity, PTA) ≤40%; HBV-DNA 阳性。排除标准: 其他嗜肝病毒感染, 酒精性、免疫性、中毒性或代谢性肝病, 非酒精性脂肪肝及肝脏肿瘤患者。本研究经我院医学伦理委员会批准, 受检者均知情同意。

二、仪器与方法

1. 超声检查: 使用西门子 S 2000 彩色多普勒超声诊断仪, 4C1 探头, 频率 3.0~4.5 MHz, 配备 VTQ 功能。入院次日行超声检查, 观察肝实质回声、被膜光滑度、边缘形态及肝静脉清晰度; 测量肝右叶厚度、门脉主干内径、胆囊壁厚度、脾脏厚度及腹水指数, 随后进行 LSWV 检测, 受检者取左侧卧位, 右臂上抬置头部, 探头悬停于体表, 二维超声清晰显示后, 启动 VTQ 软件, 将取样框置于被膜下 1~4 cm 肝实质内, 避开可见管道结构, 于平静屏气状态下, 分别测量 S5、S6、S7 及 S8 段的 LSWV, 每段检测 10 次, 取平均值。偏差大于中位数的 30% 者视为检查无效, 5 次无效则为检测失败。参考文献 [3-4] 计算超声评分。所有操作均由操作经验丰富的高年资医师完成。

2. 实验室检查: 于超声检查当日进行。使用 start 4 半自动血凝分析仪检测凝血功能; Labospect 008 全自动生化分析仪测定肝功能及肌酐; CC-320 三分群全自动血细胞分析仪检查血常规。参考文献 [5-6] 进行肝病评分 (child-turcotte-pugh score, CTP) 及终末期肝病模型 (model for end-stage liver disease scoring system, MELD) 积分评分。

3. 常规治疗及试验分组: 所有患者均接受规范化内科综合治疗 (包括抗病毒、护肝、补充白蛋白、人工肝支持治疗)。随访 12 周, 每两周检测一次, 根据临床结局及实验室指标分为好转组 85 例 (入组后 12 周黄疸指数降至正常值的 5 倍以下, PTA>40%) 和恶化组 43 例 (入组后 12 周黄疸指数大于正常值 5 倍, PTA≤40%)。

三、统计学处理

应用 SPSS 17.0 统计软件, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较行 *t* 检验。绘制 LSWV 预测 ACLF-HBV 患者预后的受试者工作特征 (ROC) 曲线, 计算曲线下面积 (AUROC) 及最大约登指数, 根据最大约登指数确定预测 ACLF-HBV 患者预后不良的截断值; 不同 AUROC 间比较行 Delong 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、LSWV 检测成功率

好转组和恶性组共完成 LSWV 检测 120 例, 总检测成功率为 93.75%, 其中好转组 80 例, 恶化组 40 例。两组共计 8 例检测失败, 其中好转组 5 例, 恶化组 3 例。失败的 8 例中, 2 例为肥胖患者 (体质量指数 >30 kg/m²), 6 例因无法控制呼吸检测失败。

二、好转组与恶化组实验室指标比较

与好转组比较, 恶化组血常规中白细胞计数升高, 血小板降低, PTA、凝血酶原时间的国际标准化比值 (international normalized ratio, INR) 明显降低, 黄疸指数及肌酐明显升高, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。见表 1。

三、好转组与恶化组超声指标及 LSWV 比较

与好转组比较, 恶化组肝脏右叶斜径缩小, 门脉

内径增宽,肝表面不光滑,胆囊壁明显增厚,腹水指数增高,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。入院时LSWV平均值为 (1.89 ± 0.26) m/s,12周连续检测随访,恶化组LSWV持续高于1.85 m/s,而好转组LSWV则维持在1.85 m/s以下。随访至12周末,恶化组升高至 (2.12 ± 0.31) m/s,高于同期好转组 (1.57 ± 0.28) m/s,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2和图1,2。

四、LSWV评估预后的截断值及效能

以LSWV值2.15 m/s作为诊断预后不良的截断值,其诊断敏感性为74.8%,特异性为65.4%。以临床结局及实验室指标作为金标准,LSWV评估ACLF-HBV患者预后的AUROC为0.87,预测效能高于肝病评分(AUROC: 0.69, $Z=2.2$, $P=0.028$)和MELD积分(AUROC: 0.71, $Z=2.3$, $P=0.019$),见表3和图3。

表1 恶化组与好转组实验室指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	白细胞($\times 10^9/L$)	血小板($\times 10^9/L$)	血红蛋白(μg)	PTA(%)	INR	谷丙转氨酶(U/L)	黄疸指数($\mu mol/L$)	肌酐($\mu mol/L$)
恶化组(40)	7.10 \pm 0.27	103 \pm 61	108 \pm 21	29.23 \pm 9.30	3.10 \pm 0.98	275.8 \pm 378.5	467.3 \pm 128.6	94.5 \pm 58.1
好转组(80)	6.80 \pm 0.31	126 \pm 57	112 \pm 19	36.67 \pm 11.50	2.40 \pm 0.85	389.2 \pm 435.6	358.8 \pm 136.3	69.8 \pm 29.4
<i>t</i> 值	5.209	-2.035	-1.836	-3.550	4.038	1.402	2.464	3.529
<i>P</i> 值	0.000	0.044	0.068	0.000	0.000	0.163	0.014	0.000

PTA:凝血酶原活动度;INR:凝血酶原时间的国际标准化比值

表2 恶化组与好转组超声指标及LSWV比较($\bar{x}\pm s$)

组别	肝右叶厚度(mm)	门静脉内径(mm)	胆囊壁厚度(mm)	脾脏指数	腹水指数	肝表面光滑度	肝实质回声	LSWV(m/s)
恶化组(40)	96.8 \pm 9.2	12.2 \pm 1.3	8.2 \pm 1.3	48.9 \pm 14.7	76.5 \pm 69.4	1.9 \pm 0.6	1.6 \pm 0.8	2.12 \pm 0.31
好转组(80)	105.4 \pm 8.9	11.6 \pm 1.1	5.8 \pm 2.1	46.8 \pm 15.2	44.7 \pm 56.1	1.6 \pm 0.7	1.5 \pm 0.7	1.57 \pm 0.28
<i>t</i> 值	6.646	3.433	10.20	0.990	3.454	3.291	0.920	12.92
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000	0.323	0.000	0.001	0.358	0.000

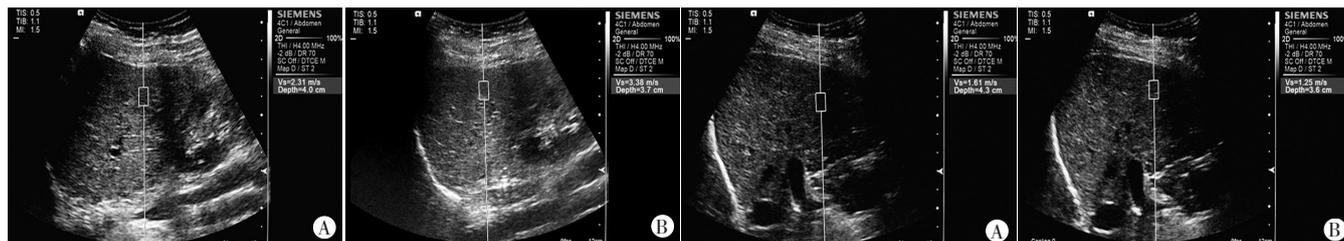


图1 A:入组时黄疸指数为179 μmol ,PTA为39%,LSWV为2.31 m/s;B:随访12周末黄疸指数为437 μmol ,PTA为33%,LSWV为3.38 m/s
图2 A:入组时黄疸指数为186 μmol ,PTA为38%,LSWV为1.61 m/s;B:随访12周末时黄疸指数为144 μmol ,PTA为45%,LSWV为1.25 m/s

图1 同一恶化患者不同时间LSWV测量声像图

图2 同一好转患者不同时间LSWV测量声像图

表3 恶化组LSWV、CTP评分和MELD积分评估ACLF-HBV患者预后的诊断效能

诊断指标	截断值	曲线下面积	敏感性	特异性	阳性预测值	阴性预测值	准确率
LSWV	2.15	0.87	0.748	0.654	0.875	0.848	0.882
MELD积分	30.6	0.71*	0.823	0.612	0.792	0.738	0.732
肝病评分	11.5	0.69*	0.697	0.723	0.719	0.747	0.695

与LSWV比较,* $P<0.05$

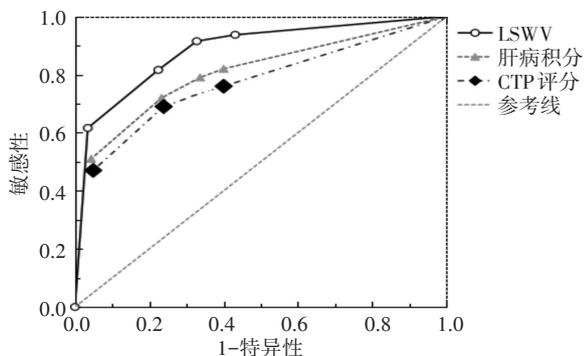


图3 LSWV、肝病积分、CTP评分评估ACLF-HBV患者预后的ROC曲线图

讨论

我国HBV感染患者较多,其所致ACLF并发症也较多。现阶段临床评估肝功能衰竭患者预后最常用的两种指标是肝病评分和MELD积分,MELD积分包含了黄疸指数、INR、肌酐等指标,病情越重积分越高、生存率越低^[7];肝病评分是目前常用判断肝功及肝脏疾病严重程度的指标^[8],但两者均存在缺陷^[9]。基于声辐射力脉冲成像的VTQ技术能客观定量测量组织

剪切波速值以反映组织弹性,对肝纤维化和肝硬化的诊断价值较高,可部分替代肝脏活组织检查,具有较好的敏感性和特异性^[10],在临床实践中已得到广泛认可。但有研究^[11-12]发现肝脏硬度测值不仅与肝纤维化程度高度相关,同时也受肝脏炎症及坏死影响,肝脏的炎症及坏死程度越重则其弹性测值相应越高。本研究应用VTQ技术动态检测ACLF-HBV病程中LSWV变化情况,探讨其在患者病情评估及预测预后中的临床应用价值。

理论上而言,肝脏炎症及坏死明显时,肝细胞肿胀明显,炎症细胞浸润广泛,肝组织水肿显著,均可导致肝脏硬度增加。Sharma等^[13]发现ACLF患者肝脏弹性测值明显增高,据此提出检测肝脏弹性可用于与急性肝炎患者鉴别,其敏感性及特异性均达到90%以上。本研究结果显示,LSWV评估ACLF-HBV患者预后的AUROC高达0.87,且预测效能优于肝病评分(AUROC:0.69)和MELD积分(AUROC:0.71)。肝病评分和MELD积分法本身具有缺陷且计算复杂,实际评估常在患者入院2d后才能进行,而LSWV评估法可在患者入院后即刻进行,甚至可在门诊常规筛查及时发现具有ACLF倾向患者,并提示首诊医师应高度重视。本研究12周动态随访中发现ACLF-HBV患者中LSWV测值持续高于2.15 m/s的患者预后较差,低于2.15 m/s或呈逐步下降趋势者预后较好,说明测量LSWV能较好地反映ACLF-HBV患者的病情变化,当病情恶化时,LSWV升高;反之,LSWV降低或趋于稳定。LSWV可客观、量化地反映ACLF-HBV患者的预后,具有重要的临床价值。但本研究结果发现以LSWV值2.15 m/s作为预后不良的诊断界值,其诊断敏感性仅为74.8%,特异性仅为65.4%。究其原因,本研究入组的部分ACLF-HBV患者是在肝硬化的基础上发生的肝衰竭,其肝纤维化程度已较高,故肝脏硬度测值高,故对于此类患者尤其二维声像图表现严重肝硬化的患者,在临床实际应用中应结合超声评分、实验指标综合进行评估。LSWV具有无创、便捷、快速等特点,可在床旁完成,临床应用价值较高。ACLF是肝脏乃至全身多个器官功能损害的综合征,对于此类患者应进行多角度、多方面地观察及评估,准确地评估预后有助于选择合适的治疗手段、判断是否需要进行肝移植并指导肝移植时机的选择,从而最大程度地改善患者近/远期

预后乃至挽救其生命。后续可在肝衰预后判断模型中引入LSWV这一指标进一步研究。

综上所述,LSWV评估ACLF-HBV患者预后具有一定准确性,应用VTQ技术动态检测LSWV的变化对于ACLF-HBV患者的预后评估有一定的临床应用价值。

参考文献

- [1] Bernal W, Jalan R, Quaglia A, et al. Acute-on-chronic liver failure [J]. *Lancet*, 2015, 386(10):1576-1587.
- [2] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组,中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组.肝衰竭诊疗指南[J].*中华肝病病杂志*, 2006, 14(9):643-46.
- [3] 丁洋,安子英,王岁晶,等.肝脏实时剪切波弹性成像和超声量化评分评价[J].*中国临床医学影像杂志*, 2016, 27(6):407-410.
- [4] Zheng J, Guo H, Zeng J, et al. Two-dimensional shear-wave elastography and conventional US: the optimal evaluation of liver fibrosis and cirrhosis[J]. *Radiology*, 2015, 275(1):290-300.
- [5] Pugh RN, Murraylyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices [J]. *Br J Surg*, 2010, 60(8):646-649.
- [6] Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease [J]. *Hepatology*, 2001, 33(2):464-70.
- [7] Tohidinezhad F, Eslami S, Abu-Hanna A, et al. Model for end-stage liver disease and seven derivations to prioritize liver transplant candidates: which is the winner? [J]. *Exp Clin Transplant*, 2018, 16(6):721-729.
- [8] 王岩,李娇,冯国和.以Child Turcotte Pugh分级和终末期肝病模型评分系统为基础评估肝脏储备功能的研究进展[J].*国际消化病杂志*, 2016, 36(2):87-90.
- [9] 骆抗先.乙型肝炎基础和临床[M].3版.北京:人民卫生出版社, 2006:109-115.
- [10] Goertz RS, Zopf Y, Jugl V, et al. Measurement of liver elasticity with acoustic radiation force impulse (ARFI) technology: an alternative noninvasive method for staging liver fibrosis in viral hepatitis [J]. *Ultraschall Med*, 2010, 31(2):151-155.
- [11] Cosgrove D, Piscaglia F, Bamber J, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: Clinical applications [J]. *Ultraschall Med*, 2013, 34(3):238-253.
- [12] 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, 41(5):1161-1179.
- [13] Sharma P, Bansal R, Matin A, et al. Role of transient elastography (fibroscan) in differentiating severe acute hepatitis and acute on chronic liver failure [J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2015, 5(4):303-309.

(收稿日期:2018-07-23)