

超声造影与剪切波弹性成像评估慢性乙型肝炎肝纤维化的对比研究

汤晓艳 刘晓宇 叶俊 张文 马钦凤

摘要 **目的** 探讨超声造影与剪切波弹性成像(SWE)在慢性乙型肝炎(CHB)肝纤维化评估中的应用价值。**方法** 选取我院行肝穿刺活检的CHB患者120例,根据活检结果分为无纤维化组(S0期)18例、肝纤维化组(S1~S3期)73例、肝硬化组(S4期)29例。应用超声造影获取各组肝动静脉渡越时间(HAVTT1和HAVTT2)值,SWE检查获得肝脏弹性测值;应用受试者工作特征(ROC)曲线分析各检测指标预测肝纤维化及肝硬化的诊断效能。**结果** 随着肝纤维化分期提高,HAVTT1、HAVTT2逐渐缩短,肝脏弹性测值逐渐增大;HAVTT1、HAVTT2及肝脏弹性测值在无纤维化组、肝纤维化组及肝硬化组之间两两比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。ROC曲线分析显示,HAVTT1、HAVTT2诊断肝纤维化及肝硬化的曲线下面积分别为0.870、0.851和0.889、0.856,肝脏弹性测值诊断肝纤维化及肝硬化的曲线下面积为分别为0.953、0.898;肝脏弹性测值的诊断效能明显优于HAVTT1及HAVTT2,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。**结论** 应用SWE技术获取的肝脏弹性值对CHB患者肝纤维化及肝硬化的诊断优于超声造影。

关键词 超声检查;造影剂;剪切波弹性成像;乙型肝炎,慢性;肝纤维化;肝硬化
[中图分类号]R445.1;R575.1 [文献标识码]A

Evaluation on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B by contrast-enhanced ultrasound and shear wave elastography: a comparison study

TANG Xiaoyan, LIU Xiaoyu, YE Jun, ZHANG Wen, MA Qinfeng
Department of Function, Qinghai Hospital of T.C.M, Xi'ning 810000, China

ABSTRACT **Objective** To explore the application value of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) and shear wave elastography (SWE) in evaluating liver fibrosis for chronic hepatitis B (CHB) patients. **Methods** A total of 120 CHB patients underwent liver needle biopsy were enrolled in this study. According to biopsy results, they were divided into non-fibrosis group (S0 stage, 18 cases), liver fibrosis group (S1~S3 stage, 73 cases) and cirrhosis group (S4 stage, 29 cases). The hepatic arteriovenous transit time (HAVTT1 and HAVTT2) and liver elasticity measurement value in each group were obtained by CEUS and SWE. **Results** With the degree of liver fibrosis increasing, HAVTT1 and HAVTT2 were gradually shortened, and liver elasticity measurement value was gradually increased. There were significant differences in HAVTT1, HAVTT2 and liver elasticity between the non-fibrosis group, fibrosis group and cirrhosis group (all $P<0.05$). ROC curve analysis showed that areas under the curve (AUC) of HAVTT1 and HAVTT2 in diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis were 0.870, 0.851 and 0.889, 0.856, respectively. The areas under the curve for liver fibrosis and liver cirrhosis measured by liver elasticity values were 0.953 and 0.898, respectively. The diagnostic efficiency of liver elasticity measurement value was significantly better than that of HAVTT1 and HAVTT2 (both $P<0.05$). **Conclusion** The liver elasticity value obtained by SWE is superior to CEUS in the diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis in patients with CHB.

KEY WORDS Ultrasonography; Contrast agent; Shear wave elastography; Hepatitis B, chronic; Liver fibrosis; Cirrhosis

肝纤维化是慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)进展为肝硬化,也是导致肝腹水、肝衰竭、肝癌等多种终末期肝病的重要病理生理基础^[1]。对肝纤维化分期的准确评估,直接关系到疾病的诊治,对延缓终末期肝病、改善患者预后有着重要意

义^[2]。肝穿刺活检仍是目前肝纤维化分期诊断的“金标准”,但其属于侵入性操作,有一定的并发症,且存在取材误差等,在CHB诊治中的不足逐渐显露。超声造影以其方便、无创、经济等优点,用于肝纤维化的评估^[3],也时有漏诊的情况,仍有待提

高。剪切波弹性成像(shear wave elastography, SWE)是一种新型超声弹性成像技术,能够无创评估肝硬度,较准确、客观地进行肝纤维化分期^[4]。但SWE无法避开肝内管道结构,且对于腹水患者应用受限。目前关于上述两项技术在肝纤维化评估中的优势性比较少见报道,为此,本研究将超声造影与SWE评估乙肝肝纤维化、肝硬化的效果进行初步对比,旨在为CHB的诊疗提供理论参考。

资料与方法

一、临床资料

选取2015年1月至2018年12月在我院收治的CHB患者120例,其中男79例,女41例,年龄19~70岁,平均(42.31±11.86)岁;穿刺活检分期S0期18例,S1期23例,S2期26例,S3期24例,S4期29例。根据活检结果分为无纤维化组(S0期)18例、肝纤维化组(S1~S3期)73例、肝硬化组(S4期)29例。纳入标准:①均符合中华医学会肝病学会发布的《慢性乙型肝炎防治指南(2015 更新版)》^[5]中关于CHB的诊断标准,并经超声引导肝穿刺活检确诊;②年龄18~70岁;③愿意接受相关检查。排除标准:①合并其他肝炎病毒或其他肝损害者;②伴有风湿病、糖尿病等影响肝纤维化的肝外科疾病者;③伴严重心、脑、肾疾病者;④有酗酒史者;⑤妊娠期或哺乳期女性。本研究经我院医学伦理委员会审核批准,所有患者均签署知情同意书。

二、仪器与方法

1. 超声造影:使用日立 Avius1 彩色多普勒超声诊断仪,腹部探头,频率3.5 MHz,机械指数0.09。检查前患者禁食至少8 h,取仰卧位,取右肋间斜切面,同时显示肝右静脉及右支动脉,若无法同时呈现两支血管,则予以肝动脉观察再行肝静脉扫查。选取最佳观察切面,固定探头,然后经前臂肘静脉团注造影剂SonoVue(意大利Bracco公司)1.5 ml,同时启动仪器上计时器,连续动态观察肝动脉、肝静脉、门静脉及肝实质灌注动态变化,将造影剂在肝右支动脉开始显影的时间记作肝动脉到达时间(HAAT),肝右静脉首次出现造影剂回声的时间记作肝静脉到达时间(HVAT),以肝静脉管腔造影剂逐渐充填至强度和周围肝实质基本一致的时间为静脉强化时间(HVOIT)。由HVAT、HVOIT与HAAT之差分别得到肝动脉渡越时间(HAVTT1)和肝静脉渡越时间(HAVTT2)。

2. SWE检测:患者取平卧位,右上肢外展,将探头置于右肋间,选择合适切面,然后切换为SWE模式,将弹性成像区域置于肝包膜下1~5 cm肝实质处,尽量避开肝内管道结构,嘱患者平静呼吸、屏气3~5 s后成像。于弹性成像区域内勾画直径大小约为3 cm的圆形测量区域,获取区域内肝脏弹性测值平均值,每个患者均重复测量5次,取其均值。

3. 肝穿刺活检:实施肝穿刺活检术,取材组织长度须>1.5 cm,包含至少10个完整汇管区,将肝组织破碎标本(S4期除外)排除在外。石蜡包埋组织样本后,连续切片,常规HE染色和Masson染色,按Scheuer标准进行肝纤维化分期诊断。S0期:无纤维化;S1期:汇管区纤维化扩大,局限窦周和小叶内纤维化;S2期:可见纤维间隔形成,汇管区周围纤维化,小叶结构仍

保留;S3期:可见大量纤维间隔,同时伴随小叶结构紊乱;S4期:有假小叶形成,肝硬化^[5]。

三、统计学处理

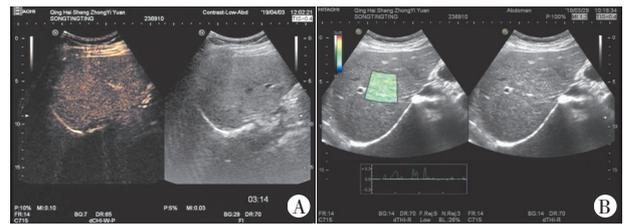
应用SPSS 21.0统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 比较,组间比较采用单因素方差分析,组内两两比较行LSD检验。应用受试者工作特征(ROC)曲线分析HAVTT1、HVATT2及肝脏弹性测值对肝纤维化及肝硬化的诊断效能,曲线下面积比较行Z检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、各肝纤维化分期及各组 HAVTT1、HVATT2 值及肝脏弹性测值比较

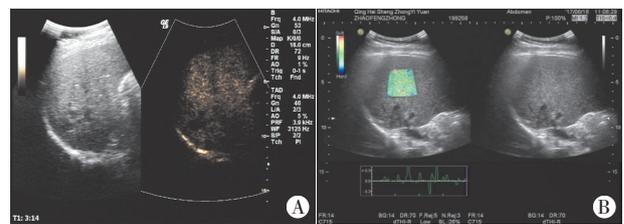
1. 随着纤维化分期提高, HAVTT 逐渐缩短, 肝脏弹性测值逐渐增大, 见图1~3。各组 HAVTT 两两比较, 仅S2期与S3期间差异有统计学意义($P < 0.05$), 其余分期间两两比较差异均无统计学意义。各分期肝脏弹性测值两两比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表1。

2. HAVTT1、HAVTT2 及肝脏弹性测值在无纤维化组、纤维化组、肝硬化组间两两比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表2。



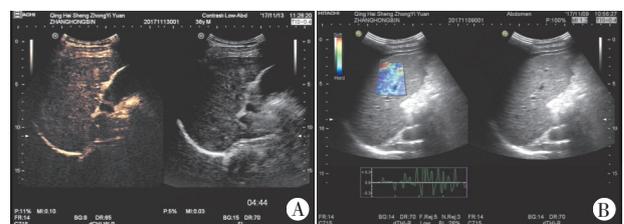
A: 超声造影示肝静脉28 s显影至107 s消失; B: SWE示取样框内呈均匀绿色, 弹性成像测值4.6 kPa, 评分1分

图1 无纤维化组肝脏超声造影和SWE图



A: 超声造影示肝静脉25 s显影至114 s消失; B: SWE取样框内呈绿相间, 以绿色为主, 弹性成像测值11.0 kPa, 评分2分

图2 肝纤维化组超声造影和SWE图



A: 超声造影示门静脉37 s显影至123 s消失; B: SWE取样框内以蓝色为主, 弹性成像测值16.5 kPa, 评分4分

图3 肝硬化组超声造影和SWE图

表1 各肝纤维化分期HAVTT1、HAVTT2及肝脏弹性测值比较($\bar{x}\pm s$)

分期	例数	HAVTT1(s)	HAVTT2(s)	肝脏弹性测值(kPa)
S0期	18	11.39±1.32	13.64±2.53	5.82±0.96
S1期	23	10.34±1.96	12.45±1.78	6.52±1.13
S2期	26	9.29±1.91	11.52±1.54	7.98±1.69
S3期	24	7.86±1.21	9.74±1.82	11.25±2.56
S4期	29	7.21±1.24	8.98±1.08	18.96±4.68
F值	-	12.251	14.341	34.684
P值	-	<0.001	0.020	<0.001

HAVTT1:肝动脉渡越时间;HAVTT2:肝静脉渡越时间

表2 无纤维化组、肝纤维化组、肝硬化组HAVTT、HAVTT2及肝脏弹性测值比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	HAVTT1(s)	HAVTT2(s)	肝脏弹性测值(kPa)
无纤维化组	18	11.39±1.32	13.64±2.53	5.82±0.96
肝纤维化组	73	9.15±1.74*	11.23±1.69*	8.60±1.93*
肝硬化组	29	7.21±1.24**	8.98±1.08**	18.96±4.68**
F值	-	26.162	28.432	49.342
P值	-	<0.001	<0.001	<0.001

与无纤维化组比较,* $P<0.05$;与肝纤维化组比较,** $P<0.05$ 。HAVTT1:肝动脉渡越时间;HAVTT2:肝静脉渡越时间

二、HAVTT1、HAVTT2及肝脏弹性测值诊断肝纤维化的ROC曲线分析

HAVTT1、HAVTT2及肝脏弹性测值诊断肝纤维化的ROC曲线下面积分别为0.870、0.889、0.953,诊断截断值分别为11.47 s、13.86 s、7.21 kPa,对应的敏感性、特异性、准确率分别为83.3%、82.6%、88.3%、84.4%、80.0%、89.6%、91.6%、87.7%、90.6%。见图4。肝脏弹性测值曲线下面积明显大于HAVTT1及HAVTT2,差异均有统计学意义($Z=2.498, 2.343$, 均 $P<0.05$)。

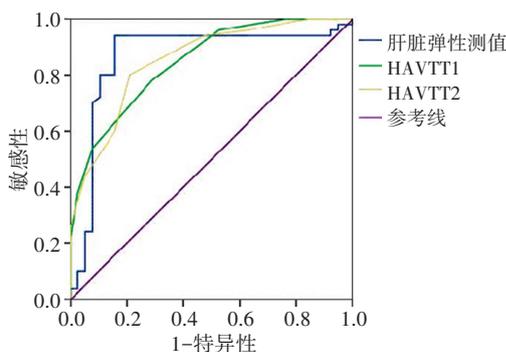


图4 HAVTT1、HAVTT2及肝脏弹性测值对肝纤维化诊断的ROC曲线图

三、HAVTT1、HAVTT2及肝脏弹性测值诊断肝硬化的ROC曲线分析

HAVTT1、HAVTT2及肝脏弹性测值诊断肝硬化的ROC曲线下面积分别为0.851、0.856、0.898,诊断截断值分别为7.42 s、9.25 s、16.28 kPa,敏感性、特异性、准确率分别为83.2%、72.9%、86.8%、81.5%、77.1%、87.2%、87.8%、91.2%、89.3%。见图5。肝脏弹性测值曲线下面积明显大于HAVTT1及HAVTT2,差异均有统计学意义($Z=2.564, 2.421$, 均 $P<0.05$)。

讨论

肝纤维化及肝硬化是一系列慢性肝脏病变的共同病理过

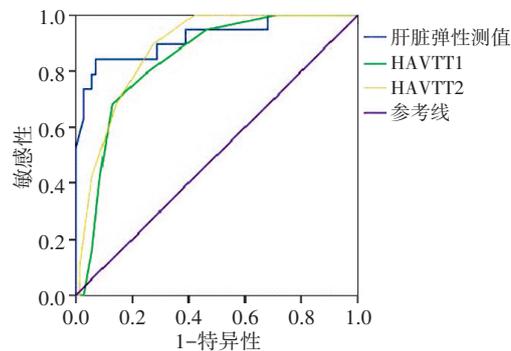


图5 HAVTT1、HAVTT2及肝脏弹性测值对肝硬化诊断的ROC曲线图

程,是由肝组织内细胞外基质异常过度增生、沉积,引起肝脏结构及功能异常的病理变化。肝窦毛细血管化和肝小叶等纤维化,致使肝脏质地软硬度和微循环发生改变。肝纤维化的评估及早期肝硬化的发现对于慢性肝病的诊治尤为重要。肝穿刺活检作为诊断的金标准,具有明显侵入性,取材存在局限性,加之术后有一定并发症风险,使其临床应用受限。因此,寻找一种无创、准确、重复性好的肝纤维化评估方法成为近年肝病领域的研究热点。超声技术的发展,超声成像已从单纯形态学成像向功能性成像发展,而超声功能成像以超声造影和超声弹性成像为主。超声造影是基于造影剂通过肺循环抵达病变微血管而成像的技术,其可敏感、实时地提供造影剂在脏器及病变微循环内的灌注全程信息,从微循环水平以HAVTT值定量反映脏器及病变血供情况,从而判断肝纤维化程度^[6]。SWE是近年发展起来的新型超声弹性成像技术,于二维超声引导下采用声辐射力脉冲技术,测定一定区域肝脏硬度,通过对应弹性值区间和肝纤维化病理分期来直观反映肝纤维化程度。

本研究结果显示,肝纤维化各分期HAVTT1和HAVTT2两两对比,仅S2期与S3期比较差异有统计学意义($P<0.05$),与既往研究^[7]报道一致。原因可能为超声造影测得的HAVTT可反映脏器及病变微循环的血流动力学改变,就病理解剖学而言,S1~S2期肝小叶结构尚未出现显著改变,肝内部血供局限于肝小叶范围;S3期肝小叶结构出现紊乱,S4期出现假小叶形成,这些阶段肝内部血供变化都已经超出肝小叶范围,使得门体静脉通道形成,并随着肝纤维化的加重,HAVTT1及HAVTT2值不断缩短^[8]。肝纤维化及肝硬化过程中的肝内纤维化结缔组织异常过度增生、沉积,致使肝脏硬度增大,且随着病情发展,纤维化范围不断扩大,硬度也随之不断增大,S分期也不断提高^[9]。本研究中,肝脏弹性测值在肝纤维分期之间两两比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),提示肝脏弹性测值可反映肝纤维化分期,其敏感度可能较HAVTT好。本研究还根据病理组织活检将患者分为无纤维化者(S0期)、肝纤维化者(S1~S3期)及肝硬化者(S4期),发现HAVTT1、HAVTT2及肝脏弹性测值在各组间两两比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。同时应用ROC曲线分析了HAVTT1、HAVTT2及肝脏弹性测值对肝纤维及肝硬化的诊断效能,结果显示,肝脏弹性测值诊断肝纤维化及肝硬化的曲线下面积分别为0.953、0.898,均大于HAVTT1的0.870、0.851及HAVTT2的0.889、0.856,表明SWE对肝纤维化及肝硬化的诊断效能优于超声造影。吴汤娜等^[10]研究也证实SWV在

诊断肝纤维化与非肝纤维化中具有更高的价值,虽然在鉴别肝纤维化和肝硬化有一定程度的降低,但依然高于超声造影的准确率,本研究结果与其一致。

综上所述,经超声造影获取的 HAVTT1 和 HAVTT2 能够反映肝微循环血流动力学改变,对于肝纤维化及肝硬化诊断有重要价值;SWE 弹性测值能够客观、准确反映肝脏质地硬度,对肝纤维化及肝硬化的诊断效能优于超声造影。本研究仅针对肝纤维化及肝硬化进行了诊断效能评价,未进行各个纤维化分期的细分,有待后期进一步探讨。

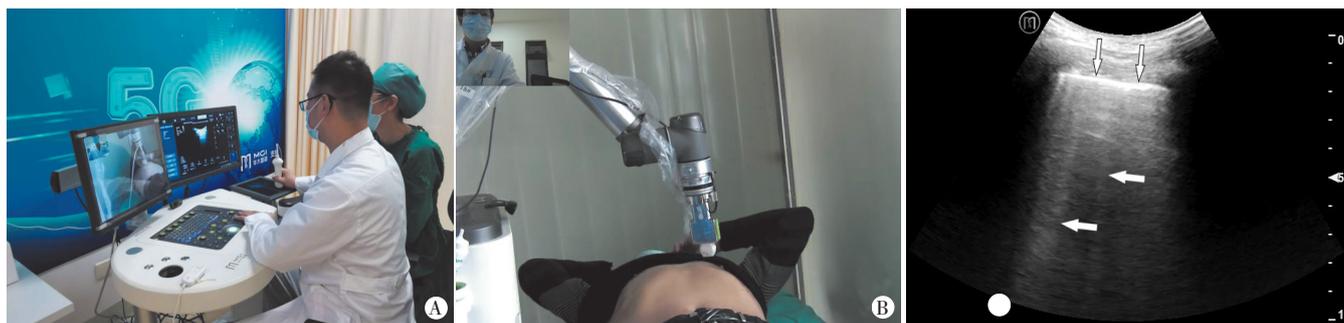
参考文献

[1] Sarin SK. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update[J]. Hepatol Int, 2016, 10(1): 1-98.
 [2] 周立峰,丛淑珍,裴书芳,等. 超声弹性成像组织弥散定量分析与综合评分对慢性肝炎肝纤维化的诊断价值研究[J]. 中国全科医学, 2015, 18(6): 724-728.
 [3] Luisa S, Vitale G, Sorbo AR, et al. Hepatic vein transit time of second-generation ultrasound contrast agent: new tool in the assessment of portal hypertension[J]. J Ultrasound, 2016, 20(1): 1-10.

[4] 曾婕,郑剑,黄泽萍,等. 二维剪切波成像诊断慢性乙型肝炎肝纤维化不同取值方法的对比研究[J]. 中国超声医学杂志, 2016, 32(8): 717-719.
 [5] 中华医学会肝病学会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015更新版)[J]. 肝脏, 2015, 33(12): 321-340.
 [6] 王维春,杨莉芬. 超声造影及超声弹性成像对评估肝纤维化程度的对比研究[J]. 山西医药杂志, 2015, 44(24): 2873-2875.
 [7] Park HS, Desser TS, Jeffrey RB, et al. Doppler ultrasound in liver cirrhosis: correlation of hepatic artery and portal vein measurements with model for end-stage liver disease score [J]. J Ultrasound Med, 2017, 36(4): 725-730.
 [8] 夏清蓉,段星星,何静波. 超声弹性成像在儿童肝脏中的应用进展[J]. 中国医学影像技术, 2016, 32(8): 1302-1305.
 [9] Alempijevic T, Zec S, Nikolic V, et al. Doppler ultrasonography combined with transient elastography improves the non-invasive assessment of fibrosis in patients with chronic liver diseases [J]. Med Ultrason, 2017, 19(1): 7-15.
 [10] 吴汤娜,符少清,刘秉彦,等. 超声弹性成像和造影在慢性乙型肝炎肝纤维化评估中的效果对比[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(23): 3983-3986.

(收稿日期:2019-06-04)

(上接第228页)



A: 医生操作医生端模拟仿型探头及操作面板; B: 患者端机械臂及探头接收指令实时进行超声检查

图1 远程机器人超声系统

图2 新冠肺炎患者肺超声表现

配备超声专科医生,且因防护物资紧缺,不建议超声医生常规进入隔离区域,从而制约了隔离病房超声检查的临床应用。

第五代无线通信技术(简称5G)具有大宽带、低延时、稳定、安全等优点,结合机器人可远程操作及高灵敏自由度的优势,可实现远距离、低延时、高准确度的远程机器人超声检查^[2]。本次远程检查时5G网络延时低至30ms,丢包率为零,满足了图像质量、传输速度和稳定性、以及音视频交流的严苛要求。尽管两地直线距离达1479km,远程机器人超声仍突破了时空限制,将专业的超声检查手法、诊断技能“无缝”送达疫区,使方舱医院的医生在缺少CT的情况下,能在早期准确评估新冠肺炎患者的心肺功能。此外,远程超声可以免去复杂的超声医生自身防护流程,减少医患接触,降低交叉感染的风险,从而保护医务人员^[3]。

现有的远程机器人超声在技术上尚有很多需优化的地方,但其未来的应用潜力巨大,特别是在传染病流行时期、在医疗资源匮乏地区均可以满足日常的影像学检查需求。期待通过改进远程解决方案及技术革新,远程机器人超声能在类似新冠肺炎爆发的大型公共卫生事件中发挥更加显著的作用。

参考文献

[1] 尹万红,王小亭,刘大为,等. 重症超声临床应用技术规范[J]. 中华内科杂志, 2018, 57(6): 397-417.
 [2] 刘义灏,黄钰清,吕发勤,等. 远程超声技术的研究进展[J]. 中华医学超声杂志(电子版), 2019, 16(4): 244-246.
 [3] 李陶. 如何在新冠肺炎期间做好超声科感染控制的事件与思考[J]. 临床超声医学杂志, 2020, 22(2): 81-84.

(收稿日期: 2020-02-27)