

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.05.017

肝组织弥散度成像在慢性肝损伤诊断中的临床研究*

冯 卉 李志艳 张大鹏 冯 松 陈 敏 董晓宇 刘 阳

(解放军第三〇二医院超声科 北京 100039)

摘要 目的:探讨 Strain Histogram 组织弥散度成像技术在慢性肝损伤程度无创诊断中的临床价值。**方法:**应用 Strain Histogram 组织弥散度成像技术定量检测 180 例慢性肝炎(病毒性肝炎 105 例,非病毒性肝炎 75 例)患者肝脏弹性特征值,对照病理,分析肝脏弹性特征值与肝纤维化及肝脏炎症程度的相关性。**结果:**180 例慢性肝炎患者 LF 指数用于判断轻度与中重度纤维化的诊断界值为 2.785,LF 指数越大,纤维化程度越重,灵敏度 76.6%,特异度 48.9%;LF 指数用于判断轻度与中重度炎症的诊断界值为 2.925,LF 指数越大,炎症程度越重,灵敏度 73.2%,特异度 56.8%。105 例病毒性肝炎患者 LF 指数用于判断轻度与中重度纤维化的诊断界值为 2.975,LF 指数越大,纤维化程度越重,灵敏度 69.2%,特异度 67.1%;LF 指数用于判断轻度与中重度炎症的诊断界值为 2.915,LF 指数越大,炎症程度越重,灵敏度 80.0%,特异度 57.8%。75 例非病毒性肝炎患者 LF 指数与肝纤维化和炎症程度不具有相关性。**结论:**LF 指数可以反映肝脏纤维化及炎症程度,诊断灵敏度高,LF 指数越大,肝纤维化及炎症程度越重。

关键词:肝脏;纤维化;炎症;弹性

中图分类号:R575;R445.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)05-870-04

Clinical Study of Liver Tissue Dispersion Imaging in Diagnosis of Chronic Liver Injury*

FENG Hui, LI Zhi-yan, ZHANG Da-kun, FENG Song, CHEN Min, DONG Xiao-yu, LIU Yang

(Ultrasound Department, 302 Hospital of PLA, Beijing, 100039, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the clinical value of Histogram Strain tissue dispersion imaging in noninvasive diagnosis of chronic liver injury. **Methods:** Liver elasticity of 180 patients with chronic hepatitis (105 viral hepatitis and 75 non-viral hepatitis) was quantitatively detected by elastic imaging technique. The correlation between liver elasticity characteristic value and liver fibrosis and inflammation degree were analyzed. **Results:** The LF diagnostic cut-off value in differentiating mild and moderate to severe fibrosis in 180 chronic hepatitis patients was 2.785, with a sensitivity of 76.6% and specificity 48.9%. The LF diagnostic cut-off value in differentiating mild and moderate to severe inflammation in 180 chronic hepatitis patients was 2.925, with a sensitivity of 73.2% and specificity 56.8%. The LF diagnostic cut-off value in differentiating mild and moderate to severe fibrosis in 105 viral hepatitis patients was 2.975, with a sensitivity of 69.2% and specificity 67.1%. The LF diagnostic cut-off value in differentiating mild and moderate to severe inflammation in 105 viral hepatitis patients was 2.915, with a sensitivity of 80.0% and specificity 57.8%. The LF index was not correlated with degrees of liver fibrosis and inflammation in 75 non-viral hepatitis patients. **Conclusion:** LF index can reflect the degree of liver fibrosis and inflammation, the higher the diagnostic sensitivity, the greater the LF index, the more severe liver fibrosis and the degree of inflammation.

Key words: Liver; Fibrosis; Inflammation; Elasticity

Chinese Library Classification(CLC): R575; R445.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)05-870-04

前言

弹性成像技术通过检测实质脏器受力后的形变程度,揭示其生物力学特征,被广泛应用于实质脏器占位性病变的良恶性鉴别,以及肝脏纤维化程度的诊断等临床研究中^[1-3]。随着研究的深入,依据诱导脏器形变的不同作用力以及对脏器形变特征的不同分析手段,弹性成像技术在实质脏器各项诊断研究中逐渐由半定量发展至定量诊断。Strain Histogram 组织弥散度成像即为弹性成像诊断技术中一种重要的定量评价方法^[4,5]。本研究拟对照组织病理,分析应用 Strain Histogram 组织弥散度成像

技术定量诊断慢性肝病背景下肝脏纤维化及炎症程度的临床价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2013 年 6 月至 2015 年 6 月我院就诊的慢性肝炎患者 180 例(病毒性肝炎 105 例:乙型 84 例,丙型 21 例;非病毒性肝炎 75 例:药物性肝炎 34 例,药物性合并毒物类、酒精性肝炎 18 例,自身免疫性肝炎 9 例,酒精性肝炎 8 例,非酒精性肝炎 6 例)。男性 43 例,女性 32 例。

* 基金项目:解放军 302 医院创新基金项目(YNKT2012033)

作者简介:冯卉(1981-),女,主治医师,主要研究方向:肝纤维化无创诊断、肝脏良恶性病变鉴别诊断,E-mail:fenghui810@126.com

(收稿日期:2016-09-19 接受日期:2016-09-30)

1.2 仪器与方法

Hitachi 公司 HI Vision Preirus 彩色多普勒超声诊断仪, E-UP-L52 线阵探头, 频率 3~7MHz, 采用 Strain Histogram 组织弥散度定量分析软件进行数据收集。经患者知情同意后, 于肝脏穿刺活检前进行肝脏弥散度检测, 患者取左斜卧位, 右上肢上抬, 常规右肋间扫描: 在肝脏没有萎缩的情况下, 选择腋前线~腋中线的间的第 5-8 肋间附近扫查, 尽量选择肝右叶拟穿刺部位检查, 避开肝较粗的管道结构。显示门脉右支, 门静脉主干不显示的截面将探头稍微倾斜(或移动)。对于因心跳搏动而发生移位的图像确认是在垂直方向上后, 再来呈现出弹性图像。感兴趣区置于肝包膜下约 1 cm 处, 大小为 2.5 cm× 2.5 cm 嘱患者屏住呼吸, 得到 5 个均匀一致的波形, 分别选取 5 个稳定波形的波谷处形成的弹性图。启动 Strain Histogram 组织弥散度定量分析软件, 分别计算 MEAN 应变均数、SD 标准差、% AREA(%)蓝色面积百分比、COMP 复杂度、KURT 峰度、SKEW 偏度、CONT 对比度、ENT 均等性、IDM 杂乱度、ASM 一致性、CORR 相关性等 11 个特征量, 并计算 IF 指数。

LF 指数 = $-0.00897 \times \text{MEAN} - 0.00502 \times \text{SD} + 0.0232 \times \% \text{AREA} + 0.0253 \times \text{COMP} + 0.775 \times \text{SKEW} - 0.281 \times \text{KURT} + 2.08 \times \text{ENT} + 3.04 \times \text{IDM} + 40.0 \times \text{ASM} - 5.54$ 。肝组织病理结果以 G0~4 代表炎症程度, S0~4 代表纤维化程度, 当程度分级为两级之间时, 以较大分级程度为计算依据。

1.3 统计学处理

采用 SPSS19.0 统计软件, 数据分析: 按照公式计算 LF 指数, 并进行 LF 指数与肝纤维化程度的相关性分析, LF 指数与肝脏炎症程度的相关性分析。

2 结果

2.1 对 180 例慢性肝炎患者进行的分析

LF 指数与肝纤维化程度的相关性: 以 S2 作为轻度与中重度纤维化的界值 (S0-S2 为轻度纤维化, S3-S4 为中重度纤维化), 绘制 ROC 曲线下面积为 0.660, 面积的标准误 0.046, LF 指数用于判断纤维化程度的 $P=0.001$, LF 指数越大, 纤维化程度越重, 面积的 95% 可信区间为 (0.569, 0.751), 诊断界值为

2.785 (约登指数 0.255, 灵敏度 0.766, 特异度 0.489)。

LF 指数与肝脏炎症程度的相关性分析: 以 G2 级作为轻度与中重度炎症界值, G0-G2 为轻度炎症, G3-G4 为中重度炎症, 绘制 ROC 曲线下面积为 0.634, 面积的标准误 0.047, LF 指数用于判断炎症程度的 $P=0.009$, LF 指数越大, 炎症程度越重, 面积的 95% 可信区间为 (0.541, 0.726), 诊断界值为 2.925 (约登指数 0.300, 灵敏度 0.732, 特异度 0.568)。

2.2 将 180 例慢性肝炎患者中 105 例病毒性肝炎患者单独进行分析

LF 指数与肝脏纤维化程度的相关性分析: 以 S2 作为轻度与中重度纤维化的界值 (S0-S2 为轻度纤维化, S3-S4 为中重度纤维化), 绘制 ROC 曲线下面积为 0.683, 面积的标准误 0.061, LF 指数用于判断纤维化程度的 $P=0.005$, LF 指数越大, 纤维化程度越重, 面积的 95% 可信区间为 (0.563, 0.803), 诊断界值为 2.975 (约登指数 0.363, 灵敏度 0.692, 特异度 0.671)。

LF 指数与肝脏炎症程度的相关性分析: 以 G2 级作为轻度与中重度炎症界值, G0-G2 为轻度炎症, G3-G4 为中重度炎症, 绘制 ROC 曲线下面积为 0.690, 面积的标准误 0.063, LF 指数用于判断炎症程度的 $P=0.019$, LF 指数越大, 炎症程度越重, 面积的 95% 可信区间为 (0.567, 0.813), 诊断界值为 2.915 (约登指数 0.378, 灵敏度 0.800, 特异度 0.578)。

2.3 将 180 例慢性肝炎患者中 75 例非病毒性肝炎患者单独进行分析

LF 指数与肝纤维化程度的相关性分析: 以 S2 作为轻度与中重度纤维化的界值 (S0-S2 为轻度纤维化, S3-S4 为中重度纤维化), 绘制 ROC 曲线下面积为 0.625, 面积的标准误 0.073, LF 指数用于判断纤维化程度的 $P=0.094$, LF 指数与肝脏纤维化程度的相关性不具有统计学意义。

LF 指数与肝脏炎症程度的相关性分析: 以 G2 级作为轻度与中重度炎症界值, G0-G2 为轻度炎症, G3-G4 为中重度炎症, 绘制 ROC 曲线下面积为 0.570, 面积的标准误 0.071, LF 指数用于判断肝脏炎症程度的 $P=0.319$, LF 指数与肝脏炎症程度的相关性不具有统计学意义。

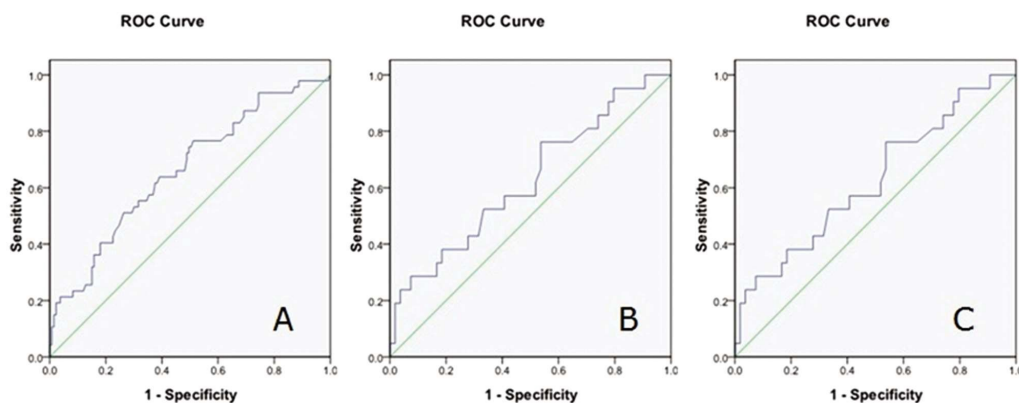


图 1 不同患者群中 LF 指数与肝纤维化程度相关性的 ROC 曲线

A: 180 例肝炎患者 LF 指数与肝纤维化程度相关性的 ROC 曲线; B: 105 例病毒性肝炎患者 LF 指数与肝纤维化程度相关性的 ROC 曲线; C: 75 例非病毒性肝炎患者 LF 指数与肝纤维化程度相关性的 ROC 曲线。

Fig.1 ROC curve of correlation between LF index and liver fibrosis degree in different patient groups

A: 180 chronic hepatitis patients; B: 105 viral hepatitis patients; C: 75 non-viral hepatitis patients

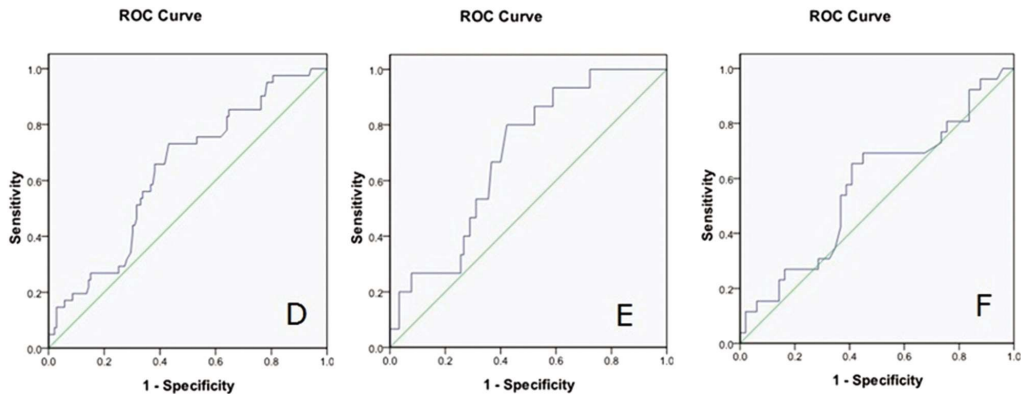


图2 不同患者群中 LF 指数与肝脏炎症程度相关性的 ROC 曲线

D:180 例肝炎患者 LF 指数与肝脏炎症程度相关性的 ROC 曲线;E:105 例病毒性肝炎患者 LF 指数与肝脏炎症程度相关性的 ROC 曲线;F:75 例非病毒性肝炎患者 LF 指数与肝脏炎症程度相关性的 ROC 曲线。

Fig.2 ROC curve of correlation between LF index and inflammation degree in different patient groups

A: 180 chronic hepatitis patients; B: 105 viral hepatitis patients; C: 75 non-viral hepatitis patients.

表 1 LF 指数与肝纤维化程度的 ROC 曲线

Table 1 ROC curve of correlation between LF index and liver fibrosis degree

Pathological type	AUC ROC	LF diagnostic cut-off	Sensitivity	Specificity	P value
All	0.660	2.785	0.766	0.489	0.001
Viral	0.683	2.975	0.692	0.671	0.005
Non-viral	0.625	None	None	None	0.094

表 2 LF 指数与肝脏炎症程度的 ROC 曲线

Table 2 ROC curve of correlation between LF index and liver inflammation degree

Pathological type	AUC ROC	LF diagnostic cut-off	Sensitivity	Specificity	P value
All	0.634	2.925	0.732	0.568	0.009
Viral	0.690	2.915	0.800	0.578	0.019
Non-viral	0.570	None	None	None	0.319

3 讨论

依据组织病理学评价肝脏损伤,关注肝纤维化及肝脏炎症的程度,但病理学诊断为有创性,且重复性差,因此应用影像学技术无创评估慢性肝脏损伤的程度成为研究热点之一。超声弹性成像操作方便、可重复性好,适用于慢性肝病长期、动态监测的需要,尤其是经济性、便携性较 CT(Computed Tomography)、MRI(Magnetic Resonance Imaging)优势明显。Ophir 等^[6]1991 年最早提出弹性成像(elastography)概念,二十多年来超声弹性成像技术历经多次发展,成像方式由一维成像发展到二维成像,对于弹性特征的分析由半定量发展到定量分析。对于肝脏这类无自主运动的实质脏器,弹性成像原理为通过触发脏器形变产生声波的变化及剪切波,这些声波的速度信息即反映脏器的硬度-弹性信息。Strain Histogram 组织弥散度成像分析技术属于 RTE(Real-time Tissue Elastography, RTE)实时组织弹性成像技术,依靠患者心血管搏动使肝组织产生应变与位移,以压力应变曲线作为标准,采用自相关法分析组织硬度,再以彩色编码的弹性图实时叠加于灰阶超声图像基础上,以红色、黄色、绿色及蓝色对应组织硬度的递增,研究者可自行选择感兴趣区进行分析。肝组织纤维化及炎症的程度是不均匀的,应用 Strain Histogram 组织弥散度成像分析技术可以实现对 2.5 cm× 2.5

cm 肝脏组织弹性特征的客观、量化评估。Strain Histogram 组织弥散度成像通过定量分析弹性图,计算出弹性图中应变均值(MEAN)等 11 个特征量,按照公式计算出 LF 指数,以 LF 指数的大小评估肝纤维化程度^[7-10]。申志扬^[11,12]等研究表明,通过 LF 指数诊断≥ S1 级肝纤维化的灵敏度、特异度、准确度分别为 94.74%、88.64%、92.50%。Ge L 等^[13]对 120 例慢性肝炎患者进行 LF 指数检测,结果以 LF 指数 >3.25 鉴别肝硬化和肝纤维化的敏感性 100%,特异性 88.9%,准确性 90.8%,是早期诊断肝硬化的可靠指标。Shiraishi 等^[14]对 66 例丙型肝炎患者进行 LF 指数、FIB-4(fibrosis index based on the 4 factor)、APRI(aspartate transaminase to platelets ratio index)检测,结果 LF 指数诊断 3、4 级肝纤维化的准确性、敏感性和特异性分别为 86.5%、78.6%和 93.6%,均好于 FIB-4 和 APRI。

本研究在不详细进行病因分类的情况下,分析 180 例肝炎患者的 LF 指数与肝纤维化、炎症程度相关性,其结果为 LF 指数越大,肝纤维化及炎症的程度越重,LF 指数可以反映肝脏纤维化及炎症的严重程度。当区分不同病因进行分析时,105 例病毒性肝炎患者的 LF 指数越大,其肝纤维化及炎症的程度越重,LF 指数可以反映肝脏纤维化及炎症的严重程度;但是,75 例非病毒性肝炎患者 LF 指数的高低并不能反映肝纤维化及炎症的严重程度。同时,由于本研究采用的 Strain Histogram 组织

弥散度成像技术是由研究对象的心血管搏动触发,心搏周期及动力存在个体差异,身体质量指数(Body Mass Index,BMI)与肝纤维化指标正相关^[15],本研究将BMI控制在正常范围(18-25)内,以避免可能造成的影响。

综合分析本组研究对象的病因类型分布特点:病毒性肝炎占多数,但非病毒性肝炎仍占不小的比例。结果表明,病毒性肝炎的LF指数可以反映其肝脏纤维化程度与炎症程度,非病毒性肝炎的LF指数则不能,其原因可能为:本组研究对象中非病毒性肝炎的病理类型较复杂,各种类的病例数相对略少,而非病毒性肝炎的致病原因及病理生理学基础完全有别于病毒性肝炎。未来进一步研究方向应扩大非病毒性肝炎不同病因病例的样本量,关注非病毒性肝炎,并探究其弥散度成像具体参数与病毒性肝炎产生差异的病理学基础。

参考文献(References)

- [1] 肝脏硬度评估小组. 瞬时弹性成像技术诊断肝纤维化专家意见[J]. 中华肝脏病杂志, 2013, 21(6): 420-424
Review Panel for Liver Stiffness Measurement. Recommendations for the clinical application of transient elastography in liver fibrosis assessment[J]. Chinese Journal of Hepatology, 2013, 21(6): 420-424
- [2] 孙树申, 向慧玲, 刘芳, 等. 瞬时弹性成像技术对慢性肝病患者肝硬化程度及食管胃底静脉曲张破裂出血的预测研究[J]. 中国全科医学, 2015, 15(33): 4147-4152
Sun Shu-shen, Xiang Hui-ling, Liu Fang, et al. Application of Transient Elastography in the Prediction of Liver Cirrhosis Degree and Esophagogastric Variceal Bleeding in Patients With Chronic Liver Disease[J]. Chinese General Practice, 2015, 15(33): 4147-4152
- [3] 耿京, 唐军, 杨帆, 等. 实时超声弹性成像技术在宫颈癌的应用研究[J]. 中国超声医学杂志, 2013, 29(10): 914-917
Geng Jing, Tang Jun, Yang Fan, et al. Application Research of Real Time Sono-elasticity Imaging in Cervical Cancer [J]. Chinese Journal of Ultrasound in Medicine, 2013, 29(10): 914-917
- [4] Kamata K, Kitano M, Omoto S, et al. New endoscopic ultrasonography techniques for pancreaticobiliary diseases [J]. Ultrasonography, 2016, 35(3): 169-179
- [5] Khimchenko A, Deyhle H, Schulz G, et al. Extending two-dimensional histology into the third dimension through conventional micro computed tomography [J]. Neuroimage, 2016, 139: 26-36
- [6] Ophir J, Moriya T, Yazdi Y, et al. A single transducer transaxial compression technique for the estimation of sound speed in biological tissues [J]. Ultrason Imaging, 1991, 13(3): 269-279
- [7] Grgurevic I, Puljiz Z, Brnic D, et al. Liver and spleen stiffness and their ratio assessed by real-time two dimensional-shear wave elastography in patients with liver fibrosis and cirrhosis due to chronic viral hepatitis [J]. Eur Radiol, 2015, 25(11): 3214-3221
- [8] Wu T, Ren J, Cong SZ, et al. Accuracy of real-time tissue elastography for the evaluation of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis B: a prospective multicenter study[J]. Dig Dis, 2014, 32(6): 791-799
- [9] 周艳贤, 郭晓东, 冯卉, 等. 超声弹性成像评价肝纤维化程度的探讨[J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(26): 5072-5074
Zhou Yan-xian, Guo Xiao-dong, Feng Hui, et al. Investigation of Ultrasound Elasticity Imaging in Evaluating the Degree of Liver Fibrosis [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2012, 12(26): 5072-5074
- [10] 李伊林, 姚亚宁, 李俊成, 等. 实时组织弹性成像分级与肝纤维化血清学检查指标的相关性研究[J]. 临床超声医学杂志, 2015, 17(7): 439-441
Li Yi-lin, Yao Ya-ning, Li Jun-cheng, et al. Investigation on correlation between ultrasound elastography classification and serum indexes of liver fibrosis [J]. Journal of Clinical Ultrasound in Medicine, 2015, 17(7): 439-441
- [11] 申志扬, 郭琦, 秦志平, 等. 肝纤维化超声实时组织弹性成像定量分析研究[J]. 中国超声医学杂志, 2014, 30(3): 235-238
Shen Zhi-yang, Guo Qi, Qin Zhi-ping, et al. Ultrasonic Real-time Organization Elastography Quantitative Analysis in the Diagnosis of Liver Fibrosis [J]. Chinese Journal of Ultrasound in Medicine, 2014, 30(3): 235-238
- [12] 姜爽爽, 李士星, 张鑫鑫, 等. 胆道闭锁和婴儿肝炎综合征肝脏超声实时组织弹性成像改变探讨[J]. 中国超声医学杂志, 2015, 31(3): 228-231
Jiang Shuang-shuang, Li Shi-xing, Zhang Xin-xin, et al. Discussion of Changes in Liver of Biliary Atresia and Infantile Hepatitis Syndrome with Real-time Tissue Elastography[J]. Chinese Journal of Ultrasound in Medicine, 2015, 31(3): 228-231
- [13] Ge L, Shi B, Song YE, et al. Clinical value of real-time elastography quantitative parameters in evaluating the stage of liver fibrosis and cirrhosis [J]. Exp Ther Med, 2015, 10(3): 983-990
- [14] Shiraishi A, Hiraoka A, Aibiki T, et al. Real-time tissue elastography: non-invasive evaluation of liver fibrosis in chronic liver disease due to HCV [J]. Hepatogastroenterology, 2014, 61(135): 2084-2090
- [15] Hu Y, Gong HY, Lin HJ, et al. Real-time Tissue Elastography for Assessment of Liver Stiffness in Adults Without Known Liver Disease [J]. J Ultrasound Med, 2015, 34(10): 1895-1900