

声触诊组织成像与量化技术评价慢性肝病肝纤维化分期的研究

黄婷 刘映霞 董常峰 李汉英 王耀

【摘要】 目的 探讨应用声触诊组织成像与量化技术评价肝脏纤维化分期的意义及其临床应用价值。方法 筛选33例健康志愿者为对照组(S_0),再选择经肝组织活检已证实肝脏纤维化程度的弥漫性肝病者77例($S_1 \sim S_4$),其中73例为HBV感染者,应用声触诊组织成像与量化技术测量所有受检者肝脏的s3、s4、s5、s6、s7、s8段以及肝包膜的剪切波速度,运用二维超声测量肝、脾大小与门静脉主干内径。按照肝脏组织学病理结果将77例弥漫性肝病者分为无肝脏纤维化(S_1)组、肝脏纤维化($S_2 \sim S_3$)组、早期肝硬化(S_4)组。结果 S_4 组患者肝脏各段剪切波速度较 S_0 组、 S_1 组和 $S_2 \sim S_3$ 组患者的各肝段剪切波速度显著增快,且差异具有统计学意义($P < 0.05$), $S_2 \sim S_3$ 组与 S_0 组、 S_1 组间的相应肝段剪切波速度相比也显著增快($P < 0.05$), S_1 组与 S_0 组间、各组间肝包膜剪切波速度比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 声触诊组织成像与量化技术定量分析肝脏组织的弹性、剪切波速度等生物力学属性,从而无创评估肝脏纤维化程度,方法简易且准确、重复性强、取样点多,值得推广应用。

【关键词】 声触诊组织成像与量化;剪切波速度;慢性肝病;肝脏纤维化;非创伤诊断

Virtual Touch tissue imaging and quantification for hepatic fibrosis in patients with chronic liver diseases HUANG Ting, LIU Ying-xia, DONG Chang-feng, LI Han-ying, WANG Yao. Department of Ultrasonography, The Third People's Hospital of Shenzhen, Shenzhen 518112, China
Corresponding author: LIU Ying-xia, Email:yingxialiu@hotmail.com

【Abstract】 Objective To investigate the value of Virtual Touch tissue imaging and quantification (VTQ) in evaluating the stage of hepatic fibrosis in patients with chronic liver diseases. **Methods** Total of 33 normal subjects group (S_0) and 77 patients with diffuse hepatic disease performed liver biopsy ($S_1 \sim S_4$) were selected to accept VTQ, the shear wave velocity of hepatic segments s3, s4, s5, s6, s7, s8 and liver capsule were measured. The size of liver, spleen and portal veins diameter were also acquired. All of the 77 patients were divided into three groups: without hepatic fibrosis (S_1), hepatic fibrosis ($S_2 \sim S_3$), early-stage cirrhosis (S_4). **Results** The shear wave velocity of hepatic segments s3, s4, s5, s6, s7 and s8 in S_4 group were significantly faster than S_0 , S_1 and $S_2 \sim S_3$ group ($P < 0.05$). Among $S_2 \sim S_3$, S_0 and S_1 groups, the shear wave velocity of hepatic segments s3, s4, s5, s6, s7, s8 also had statistical difference ($P < 0.05$), there were no significant difference in other parameters ($P > 0.05$). **Conclusions** The invasive Virtual Touch tissue imaging and quantification (VTQ) could evaluate the stage of hepatic fibrosis in patients suffered from diffuse hepatic disease. The measurement was accurate, feasible and suitable for clinical application.

【Key words】 Virtual Touch tissue imaging and quantification; Shear wave velocity; Chronic liver disease; Hepatic fibrosis; Noninvasive diagnosis

各种病因引起的肝脏疾病及各种原因引起的慢性肝脏损伤均可以导致肝细胞炎性改变、坏死,并继发肝纤维化。在我国,乙型肝炎是肝纤维化的主要

病因,其发生原因主要是由于HBV复制可使淋巴细胞在肝内浸润,释放大量细胞因子和炎性介质,使淋巴细胞在清除病毒的同时也使肝细胞变性、坏死,反复持续发展可引起纤维组织不断增生形成肝脏纤维化。肝纤维化是一个慢性的渐进过程,是肝硬化前期的组织学表现,是各种慢性肝病向肝硬化发展的必经阶段。然而,以往研究表明,若肝纤维化得以及时治疗是可以逆转的^[1],因此,如何早期诊断肝纤维化并动态监测其发展,从而阻断其向肝硬化演变,是

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2012.04.005

基金项目:深圳市新发传染病重点专科基金;深圳市科技计划项目(No.201103130)

作者单位:518112 深圳市,深圳市第三人民医院超声科(黄婷、董常峰、李汉英、王耀),感染科(刘映霞)

通讯作者:刘映霞,Email:yingxialiu@hotmail.com

近期研究的热点之一。目前,诊断肝纤维化的金标准仍是肝活检组织病理学检查,但因其有创性而无法常规实施。声触诊组织成像与量化技术(Virtual Touch tissue imaging and quantification, VTQ)是一种新的组织弹性定量技术^[24],是评价实质性脏器硬度的新方法,可以定量分析纤维化肝脏组织受外力作用后的弹性、剪切波速度等生物力学参数,为临床无创性评估肝纤维化病变的分期、预后及临床疗效提供重要的参考依据。

资料与方法

一、研究对象

收集本院 2010 ~ 2012 年收治的经肝组织活检确诊的慢性肝病患者 77 例的临床资料并进行回顾性研究,入组患者中男性 56 例,女性 21 例;年龄 21 ~ 64 岁,平均年龄(41.0 ± 9.3)岁。所有患者以肝活检病理结果为标准分为 3 组:无明显肝脏纤维化(S₁)组 18 例;肝脏纤维化(S₂ ~ S₃)组 33 例;早期肝硬化(S₄)组 26 例。77 例患者中慢性乙型肝炎患者 73 例,原发性胆汁性肝硬化患者 2 例,酒精性肝硬化患者 1 例,药物性肝炎患者 1 例,所有患者均无肝脏占位性病变,无明显黄疸及腹水,无胰腺炎,女性无妊娠;实验室检测血红蛋白 > 90 g/L,凝血酶原时间 11 ~ 15.1 s,活化部分凝血活酶时间与凝血酶时间均在正常区间内,心肾功能均正常。检查前已向患者说明声触诊组织成像与量化技术的诊断意义及临床价值。

收集 2011 ~ 2012 年于本院体检的健康志愿者 33 例作为对照组(S₀),其中男 20 例、女 13 例;年龄 20 ~ 53 岁,平均年龄(34.5 ± 9.9)岁;抗-HBV、抗-HCV 均阴性,其余检测要求同以上各组肝病患者。所有患者均知情同意,经本院医学伦理学部门批准。

二、仪器与方法

采用西门子 Acuson S2000 高档彩色超声诊断仪,应用探头 6C2,探头频率为 2.5 ~ 6.0 MHz,于剑突下及两侧肋间行常规超声扫查,分别记录肝脾形态大小、实质回声,测量门静脉主干内径。转换凸阵探头 4C1,探头频率为 2.0 ~ 4.0 MHz,基波成像,机械指数为 1.7。嘱受检者平卧位,调出声触诊组织量化技术(VTQ)取样框,嘱受检者平静呼吸后屏气,避开肝内血管及胆管,维持探头与感兴趣区的垂直固定,触发低频脉冲波穿过肝组织,测量肝脏 s3、s4、s5 和 s8 段肝组织及肝包膜的剪切波速度,重复操作 3 次并取平均值。再嘱受检者取左侧卧位,同样方法测量 s6、s7 段肝组织的剪切波速度,保存所有图像和数据。

三、统计学处理

应用 SPSS 10.0 软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不同组间均数比较采用单因素方差分析,计数资料采用卡方检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、成像质量

所有受检者均获得满意的二维、彩色及声触诊组织成像与量化(VTQ)图像,并进行了存储与分析。

二、各组受检者肝脏各段剪切波速度比较

早期肝硬化(S₄)组的肝脏各段剪切波速度较对照组(S₀)、无明显肝脏纤维化组(S₁)、肝脏纤维化组(S₂ ~ S₃)的相应肝段剪切波速度显著增快,且差异具有统计学意义($P < 0.05$) (图 1),S₂ ~ S₃ 组较 S₀ 组、S₁ 组的相应肝段剪切波速度也增快,差异具有统计学意义($P < 0.05$) (图 2),而 S₁ 组与 S₀ 组间的各肝段剪切波速度比较差异无统计学意义($P > 0.05$) (图 3)。各组肝段 VTQ 剪切波速度见表 1 ~ 2。

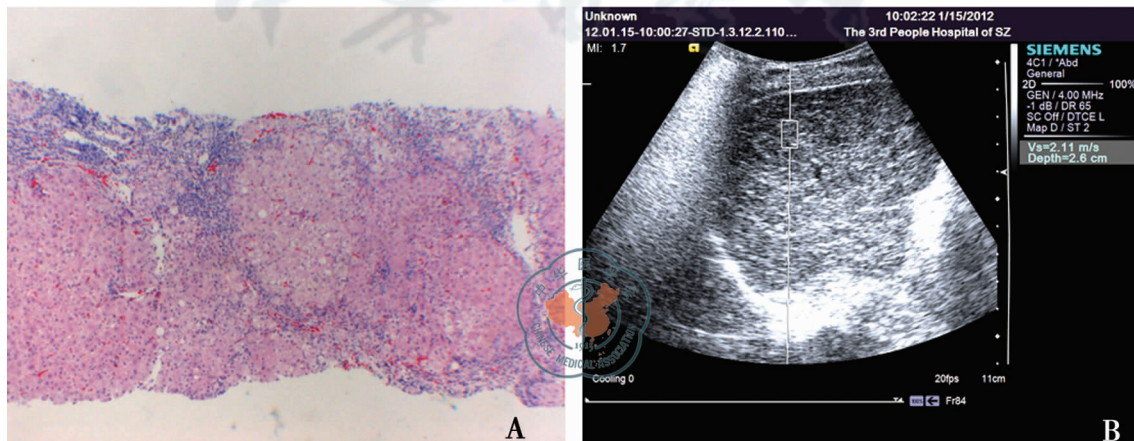


图 1 某患者肝脏病理(S₄期)与 VTQ 结果

注:A:HE 染色(× 40),肝脏病理呈 S₄ 改变;B:肝脏 s7 段剪切波速度显著增快(2.11 m/s)

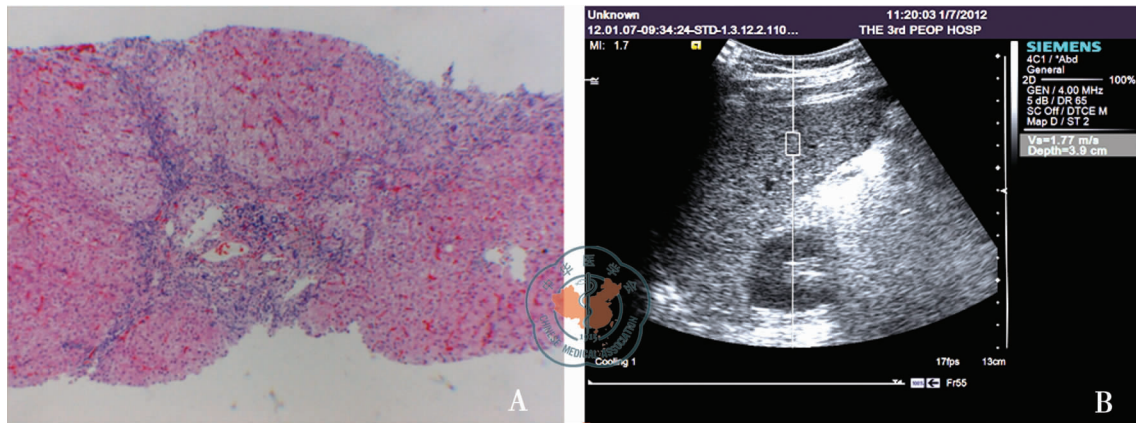


图2 某患者肝脏病理(S₃期)与VTQ结果

注:A:HE染色(×40),肝脏病理呈S₃改变;B:肝脏s6段剪切波速度增快(1.77 m/s)

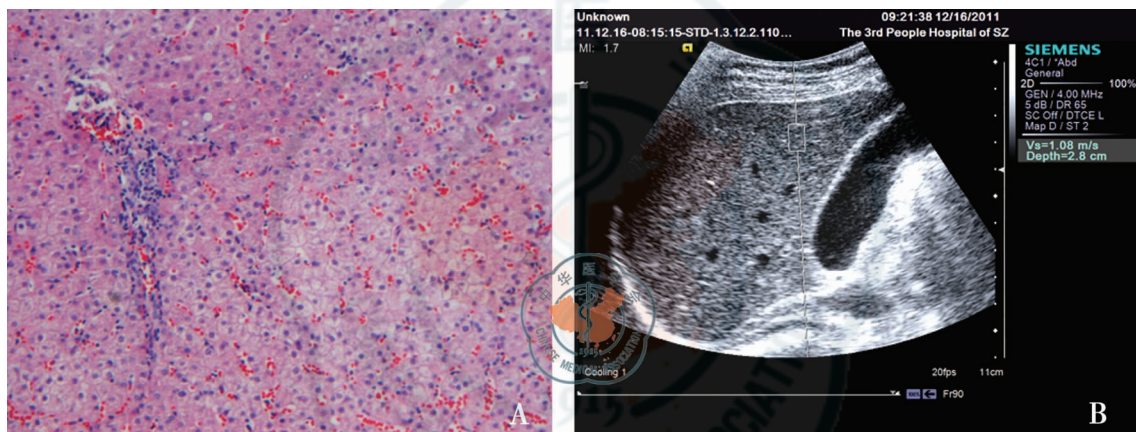


图3 某患者肝脏病理(S₁期)与VTQ结果

注:A:HE染色(×100),肝脏病理呈S₁改变;B:肝脏s5段剪切波速度无明显增快(1.08 m/s)

表1 各组受检者肝左叶各段及肝包膜VTQ剪切波速度(m/s, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	s3	s4	肝包膜
S ₀ 组	33	1.37 ± 0.28	1.06 ± 0.28	3.65 ± 0.74
S ₁ 组	18	1.38 ± 0.24	1.26 ± 0.46	3.43 ± 0.70
S ₂ ~S ₃ 组	33	1.58 ± 0.34 ^{ab}	1.36 ± 0.36 ^a	3.60 ± 0.65
S ₄ 组	26	2.11 ± 0.44 ^{abc}	1.98 ± 0.49 ^{abc}	3.11 ± 0.91
F		27.560	28.180	2.955
P		0.000	0.000	0.036

注:^a:与S₀组比较,P < 0.05;^b:与S₁组比较,P < 0.05;^c:与S₂~S₃组比较,P < 0.05

表2 各组受检者肝右叶各段VTQ剪切波速度(m/s, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	s5	s6	s7	s8
S ₀ 组	33	1.12 ± 0.15	1.10 ± 0.15	1.13 ± 0.15	1.08 ± 0.16
S ₁ 组	18	1.14 ± 0.13	1.10 ± 0.15	1.15 ± 0.13	1.17 ± 0.15
S ₂ ~S ₃ 组	33	1.37 ± 0.26 ^{ab}	1.36 ± 0.27 ^{ab}	1.46 ± 0.28 ^{ab}	1.45 ± 0.24 ^{ab}
S ₄ 组	26	1.97 ± 0.49 ^{abc}	2.08 ± 0.56 ^{abc}	1.95 ± 0.45 ^{abc}	1.96 ± 0.38 ^{abc}
F		47.310	52.190	47.120	66.620
P		0.000	0.000	0.000	0.000

注:^a:与S₀组比较,P < 0.05;^b:与S₁组比较,P < 0.05;^c:与S₂~S₃组比较,P < 0.05

三、各组受检者肝包膜剪切波速度的比较

各组间肝包膜剪切波速度比较差异无统计学意义($P > 0.05$) (图4)。各组肝包膜剪切波速度见表1。

四、各组受检者脾脏肿大阳性率比较

本研究中 S_1 组患者中出现轻度脾脏肿大者 2 例, $S_2 \sim S_3$ 组中脾脏轻度肿大者 6 例, S_4 组中轻度脾脏肿大者 8 例, 中度脾脏肿大者 5 例。各组间脾脏肿大阳性率比较差异具有统计学意义($\chi^2 = 10.52, P = 0.0052$)。

讨 论

慢性 HBV 感染是导致肝纤维化的主要原因之一, 目前诊断肝纤维化最可靠的方法仍是肝组织活检术, 但由于其有创性且难以重复, 而不易被患者接受, 故寻找敏感性和特异性高的非创伤诊断方法迫在眉睫。利用声学射频压力诱发局部内部振动并追踪组织运动轨迹的声辐射力脉冲成像技术是超声影像学的新进展^[5-9]。2009 年, 以其为基础的声触诊组织成像与量化技术问世, 改变了目前超声的成像方式, 可获得与组织形变特性有关的信息; 声触诊更类似于组织的物理触诊检查, 可作为非传统的超声影像学检查的补充, 声触诊组织量化功能 (Virtual Touch tissue quantification) 可提供准确的组织硬度测量数值, 这是另一个独立维度的组织信息, 具有广阔的临床应用前景。因此, 声触诊作为一种先进的成像技术可在传统超声扫查的解剖学定位基础上提供组织硬度与弹性等生物力学信息。

本组资料研究对象主要是慢性乙型肝炎患者, 研究中应用 VTQ 技术定量分析与肝脏硬度密切相关的剪切波速度等生物力学属性, 从而明确肝脏纤维化的程度。研究结果显示, 对照组 (S_0) 中肝脏右

叶各段 VTQ 剪切波速度约为 1.1 m/s ($s = 0.15$), 而肝脏左外叶下段即 s_3 段的 VTQ 剪切波速度却达到 1.37 m/s ($s = 0.28$), 左内叶即 s_4 段 ($s = 0.28$) 与肝右叶相比, 无论是剪切波速度还是标准差, 肝脏左叶均显著增加。本研究认为这与肝脏左叶厚度较薄使得测量结果更易受患者呼吸、体位的影响有关; 另外一个重要原因是肝脏左叶距心脏较近, 受心脏搏动影响明显大于肝右叶, 导致肝脏左叶的 VTQ 剪切波速度明显增快及测量结果变异范围较大且重复性较差。基于以上因素, 本研究认为运用 VTQ 定量肝脏纤维化程度时应尽量采用肝脏右叶数据, 使测量结果更加客观准确且重复性好, 如出现一些特殊情况如肝叶比例失常, 左叶显著增大增厚时 s_3 、 s_4 段也应纳入测量结果分析中。本研究中早期肝硬化组患者 VTQ 剪切波速度值显著高于其他 3 组, 肝脏纤维化组的 VTQ 剪切波速度值则显著快于 S_1 组和对照组, 提示弥漫性肝病发展形成肝脏纤维化至早期肝硬化阶段后肝脏弹性变差, 硬度变硬, 这与肝脏纤维化过程中不同阶段的肝细胞变性、坏死、炎症反应、肝细胞再生和结缔组织纤维间隔形成、肝脏小叶结构破坏等病理学发展变化相吻合。研究结果提示 S_1 组与 S_0 组肝组织剪切波速度无显著差异, 提示此时肝脏弹性、硬度无明显变化, S_1 阶段若能采取治疗措施干预阻断肝纤维化发展将有非常重大的临床意义。各组肝包膜 VTQ 剪切波速度无明显变化, 提示肝纤维化过程中肝包膜本身的弹性、硬度并不会随着肝脏纤维化的发展而变化。

二维超声测量结果显示肝脏纤维化、早期肝硬化阶段时脾脏肿大阳性率显著增加, 但门脉高压变化尚不明显。

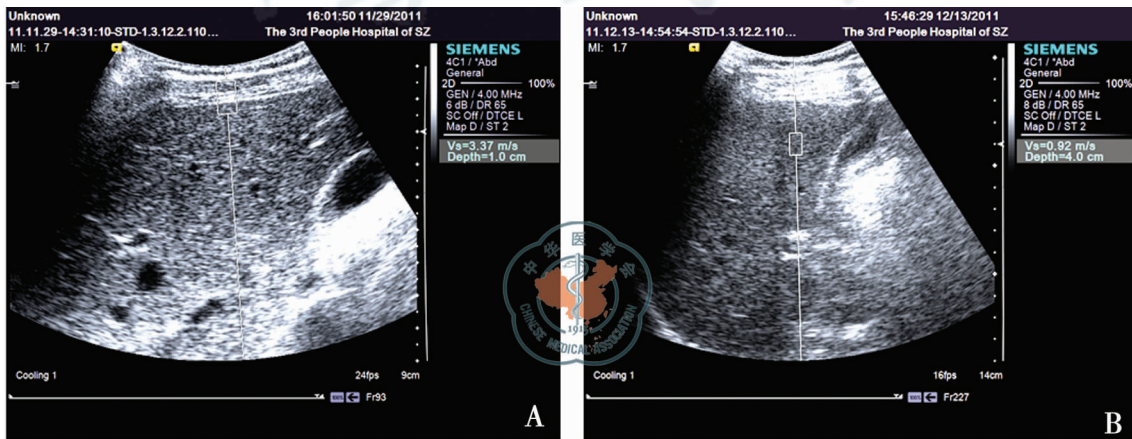


图4 某健康体检者肝脏 (S_0 期) 的 VTQ 结果

注: A: 肝包膜剪切波速度为 3.37 m/s; B: s_5 段剪切波速度无明显增快 (0.92 m/s)

声触诊组织成像与量化技术扫除了许多影响传统超声成像技术的障碍,其不需要手动施压,成像的深度和位置没有限制,采用声触诊,只是目标组织被推动,并且可获得深部组织的位移信息,另外,可更好地穿透坚硬表面直接作用于深部组织。总之,与其他方法相比,声触诊具有更高的对比度转换效率,更好的图像质量,更好的可重复性,同时降低操作者间的差异。声触诊量化功能可直接作用于肝脏组织,得到肝脏剪切波数值,这与临床评估肝脏纤维化分期密切相关,并对正确判断肝纤维化病变的程度、预后以及评估临床治疗效果均有重要意义。

VTQ 超声新技术与肝组织活检结果高度相关,可应用于大量慢性肝病患者的规模、大范围普查;其对早期诊断并干预肝脏纤维化进程,提高患者生活质量,有着巨大的社会效益。

参 考 文 献

- 1 周伯平,崇雨田主编. 病毒性肝炎. 1版. 北京:人民卫生出版社. 2011:676-677.
- 2 Kaminuma C, Tsushima Y, Matsumoto N, et al. Reliable measurement procedure of virtual touch tissue quantification with acoustic radiation force impulse imaging. *Ultrasound Med*, 2011, 30(6):745-751.
- 3 Palneri ML, Wang MH, Dahl JJ, et al. Quantifying hepatic shear modulus in vivo using acoustic radiation force. *Ultrasound Med Biol*, 2008, 34(4):546-558.
- 4 Gallotti A, D'Onofrio M, Pozzi Mucelli R. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) technique in ultrasound with Virtual Touch tissue quantification of the upper abdomen. *Radiol Med*, 2010, 115(6):889-897.
- 5 Nightingale KR, Bentley R, Trahey G. Observations of tissue response to acoustic radiation force: Opportunities for imaging. *Ultrasonic Imaging*, 2002, 24(3):129-138.
- 6 Fahey BJ, Nightingale KR, Nelson RC, et al. Acoustic radiation force impulse imaging of the abdomen demonstration of feasibility and utility. *Ultrasound Med Bio*, 2005, 31(9):1185-1198.
- 7 Behler RH, Nichols TC, Zhu H, et al. ARFI imaging for noninvasive material characterization of atherosclerosis. Part II: toward in vivo characterization. *Ultrasound Med Bio*, 2009, 35(2):278-295.
- 8 Fahey BJ, Nelson RC, Hsu SJ, et al. In vivo guidance and assessment of liver radio-frequency ablation with acoustic radiation force elastography. *Ultrasound Med Bio*, 2008, 34(10):1590-1603.
- 9 Nightingale KR, McAleavey S, Trahey G, et al. Shear-wave generation using acoustic radiation force: in vivo and ex vivo results. *Ultrasound Med Bio*, 2003, 29(12):1715-1723.

(收稿日期:2012-03-20)

(本文编辑:孙荣华)

黄婷,刘映霞,董常峰,等. 声触诊组织成像与量化技术评价慢性肝病肝纤维化分期的研究[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版, 2012, 6(4):283-287.

中华医学会