

声学结构定量诊断慢性乙型肝炎肝纤维化的价值

张丁丁 张 晨 李贺霞 朱永涛 路 宾 刘广会 安 娜

摘 要 目的 探讨声学结构定量(ASQ)诊断慢性乙型肝炎(CHB)肝纤维化的临床应用价值。方法 选取于我院就诊的 CHB 患者 122 例,均行 ASQ 检查获得红色曲线均数(RA)、红色曲线众数(RM)、蓝色曲线众数(BM)、蓝色曲线标准差(BSD)和红蓝曲线下面积(FD)比值;然后行超声引导下穿刺或部分肝叶切除活检,采用 METAVIR 评分对肝纤维化病理组织学分期(F0~F4 期)进行评价。分析 ASQ 参数与肝纤维化病理组织学分期的相关性;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 ASQ 参数预测肝纤维化病理组织学分期的诊断效能,计算曲线下面积(AUC)。应用 Logistic 回归分析肝纤维化病理组织学分期的独立危险因素。**结果** 肝纤维化病理组织学分期结果显示,122 例 CHB 患者中 F0 期 6 例, F1 期 14 例, F2 期 38 例, F3 期 22 例, F4 期 42 例。不同肝纤维化病理组织学分期 CHB 患者 RA、RM、BM 和 FD 比值比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。相关性分析显示,肝纤维化病理组织学分期与 FD 比值呈正相关($r = 0.71, P = 0.000$),与 RA、RM、BM 无相关性。ROC 曲线分析显示,FD 比值预测肝纤维化病理组织学分期 $\geq F2$ 期、 $\geq F3$ 期、F4 期的 AUC 分别为 0.796、0.805、0.832。Logistic 回归分析结果显示,FD 比值是肝纤维化病理组织学分期的独立危险因素($\beta = 1.562, OR = 7.381, 95\%$ 可信区间 4.097~11.053, $P = 0.000$)。**结论** ASQ 参数中 FD 比值可较准确地评估 CHB 肝纤维化的严重程度,是预测肝纤维化病理组织学分期的有效指标。

关键词 超声检查;声学结构量化;乙型肝炎,慢性;肝纤维化

[中图法分类号] R445.1; R575

[文献标识码] A

Value of ultrasonic acoustic structure in quantitative diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis B

ZHANG Dingding, ZHANG Chen, LI Hexia, ZHU Yongtao, LU Bin, LIU Guanghui, AN Na

Department of Ultrasound, Wangjing Hospital, Chinese Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100102, China

ABSTRACT **Objective** To investigate the clinical application value of ultrasonic acoustic structure quantification (ASQ) in the quantitative diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis B (CHB). **Methods** A total of 122 patients with CHB admitted to our hospital were included. All patients received ASQ examination, the red curve mean (RA), red curve mode (RM), blue curve mode (BM), blue curve standard deviation (BSD) and the ratio of area under the red and blue curve (FD) were obtained. METAVIR score was used to evaluate the histopathological staging (F0~F4 stage) of liver fibrosis by ultrasound-guided puncture or partial lobectomy biopsy. The correlation between ASQ parameters and histopathological stages of liver fibrosis were analyzed. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the diagnostic efficacy of ASQ parameters in predicting histopathological stages of liver fibrosis, and the area under the curve (AUC) was calculated. Logistic regression analysis was used to determine the independent risk factors for histopathological stages of liver fibrosis. **Results** Among 122 CHB patients, there were 6 cases in F0 stage, 14 cases in F1 stage, 38 cases in F2 stage, 22 cases in F3 stage, 42 cases in F4 stage. There were significant differences of RA, RM, BM and FD in CHB patients with different histopathological stages (all $P < 0.05$). Correlation analysis showed that histopathological stage of liver fibrosis was positively correlated with FD ratio ($r = 0.71, P = 0.000$), and was not correlated with RA, RM, BM. ROC curve analysis showed that the AUC of FD ratio in predicting histopathological stages of liver fibrosis $\geq F2$, $\geq F3$ and F4 stage were 0.796, 0.805, and 0.832, respectively. Logistic regression analysis showed that FD ratio was an independent risk factor for histopathological stage of liver fibrosis ($\beta = 1.562, OR = 7.381, 95\%CI 4.097 \sim 11.053, P = 0.000$). **Conclusion** FD ratio can accurately assess the severity of liver fibrosis, and is an effective non-invasive imaging biomarker for predicting the pathological stage of liver fibrosis.

KEY WORDS Ultrasonography; Acoustic structure quantification; Hepatitis B, chronic; Liver fibrosis

基金项目:北京市中国中医科学院自由探索项目(ZZ0708085)

作者单位:100102 北京市,中国中医科学院望京医院超声科(张丁丁、张晨、李贺霞、朱永涛、刘广会、安娜);中国人民解放军总医院第三医学中心器官移植中心(路宾)

通讯作者:安娜, Email: 452594440@qq.com

肝纤维化是慢性肝病的主要特征,约 20%~40% 的慢性肝病患者最终会发展为肝纤维化^[1]。慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者的预后和临床疗效很大程度上取决于肝纤维化的严重程度^[2]。肝活检是评估肝纤维化的金标准,但其具有侵入性、重复性差,检查准确性也受到抽样误差影响,评估结果在不同观察者间具有一定差异,故临床应用受限^[3]。因此寻找一种无创、可重复的肝纤维化定量评估方法具有重要的临床意义。在所有组织学纤维化评分系统中,分期均以形态学评价为基础,以间隔和结节的形成为主要因素^[4]。因此,形态学超声技术可以为肝纤维化评估提供新的、有价值的信息。声学结构量化(acoustic structure quantification, ASQ)技术是通过获得的超声回波信号进行统计处理来评估肝纤维化程度,可以定量评估肝纤维化引起的形态学改变^[5],是一种极具前景的无创评估肝纤维化的新方法。本研究旨在探讨 ASQ 诊断 CHB 肝纤维化的临床应用价值。

资料与方法

一、研究对象

选取 2019 年 8 月至 2021 年 2 月于我院就诊的 CHB 患者 122 例,其中男 74 例,女 48 例,年龄 28~69 岁,平均(39.7±7.5)岁。纳入标准:①符合《慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)》的诊断标准^[6];②均经肝活检或部分肝切除获得病理结果,证实为弥漫性或局灶性肝病;③经血清乙肝病毒(HBV)表面抗原和/或脱氧核糖核酸检测证实 HBV 感染。排除标准:①肝脏肿瘤、严重腹水,以及自身免疫性肝炎、药物性肝损伤或代谢性疾病者;②不愿行 ASQ 检查者;③严重肥胖者。122 例 CHB 患者中,体质量指数(BMI)、谷草转氨酶、谷丙转氨酶、血清碱性磷酸酶、 γ -谷氨酰转肽酶、总胆红素、白蛋白、血小板、凝血酶原时间异常者分别有 35 例、81 例、86 例、105 例、74 例、92 例、59 例、83 例、64 例。所有患者均于肝活检或手术前完成一般临床资料、血生化及 ASQ 检查。本研究经我院医学伦理委员会批准,所有患者均知情同意。

二、仪器与方法

1. ASQ 检查:使用东芝 Aplio 500 彩色多普勒超声诊断仪,6C1 探头,频率 3.7~5.5 MHz。患者取背侧卧位,右臂最大外展,图像深度 6 cm,聚焦 4 cm。检查时注意避开局灶性病变、大血管或扩张的肝内胆管(直径>2 mm)。屏气时换气器以 3 s 的间隔应用于肝脏的

同一横切面,使用原始数据记录一系列约 21 张连续的超声图像,获得红色曲线均数(RA)、红色曲线众数(RM)、蓝色曲线众数(BM)、蓝色曲线标准差(BSD)和红蓝曲线下面积(FD)比值,所有参数均重复测量 6 次取平均值。启动 ASQ 分析软件,在一张图像上最多绘制 4 个感兴趣区(ROI),手动设置主要 ROI 后系统自动设置数百个次要 ROI,通过扫描主要 ROI 完成分析。基本分析参数定义为 C^2_m ,用于测量回波振幅的理论分布与观测分布之间的差异,所有 C^2_m 结果均绘制在直方图上,红线表示均匀或扩散的非均匀焦结构,蓝线表示焦的非均匀结构组成。通过软件对肝组织回声信号进行分析。

2. 肝脏病理组织学检查:于超声引导下使用 18 G 活检针对肝右叶行经皮肝活检,活检标本至少包括 6 个汇管区。穿刺或手术切除部分应保证在 ASQ 检测区域内,避开肝内大血管。所有活检标本用福尔马林固定,石蜡包埋,HE 染色,由两名具有 10 年以上工作经验的病理医师独立分析,均不知患者临床及 ASQ 检测结果,若最终结果有分歧,两者协商达成一致。采用 METAVIR 评分^[7]对肝纤维化病理组织学分期进行评价:F0 期,无纤维化;F1 期,门脉纤维化,无间隔;F2 期,门脉纤维化伴少量间隔;F3 期,桥接纤维化伴多间隔;F4 期,肝硬化。

三、统计学处理

应用 SPSS 22.0 统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析。相关性分析采用 Spearman 秩相关分析法。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 ASQ 参数预测肝纤维化病理组织学分期的诊断效能,计算曲线下面积(AUC)。应用 Logistic 回归分析肝纤维化病理组织学分期的独立危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计意义。

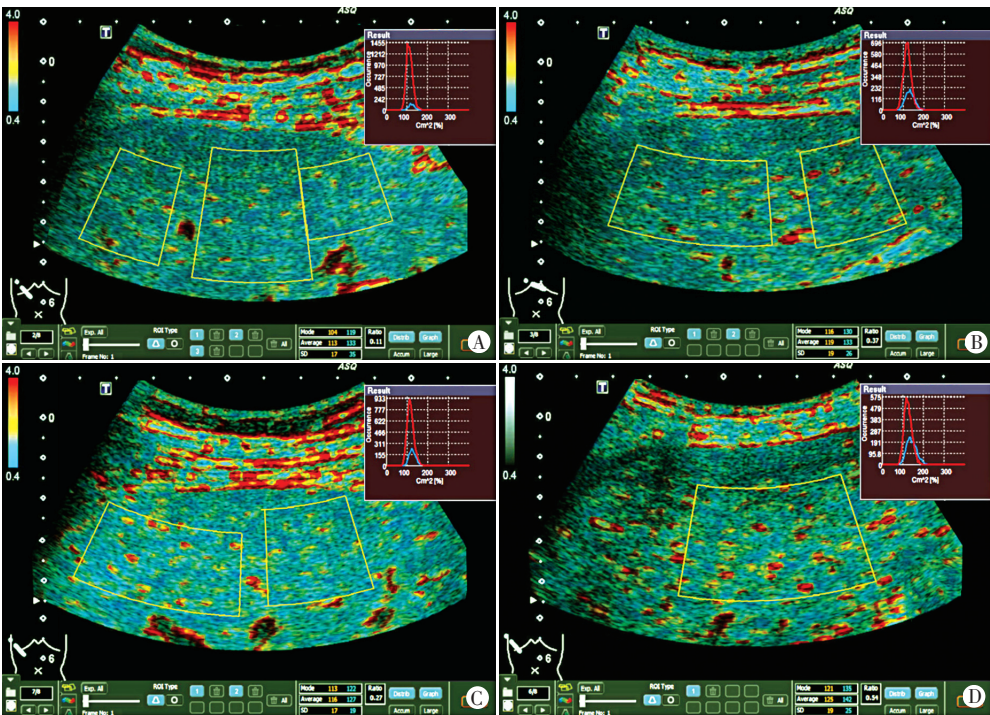
结 果

一、病理组织学检查结果

肝纤维化病理组织学分期结果显示,122 例 CHB 患者中 F0 期 6 例, F1 期 14 例, F2 期 38 例, F3 期 22 例, F4 期 42 例。由于 F0 期患者例数少,故将 F0 期和 F1 期患者合并分析。

二、ASQ 检查结果

不同肝纤维化病理组织学分期 CHB 患者 RA、RM、BM 和 FD 比值比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$); BSD 比较差异无统计学意义。见图 1 和表 1。



A: F1期; B: F2期; C: F3期; D: F4期

图1 肝纤维化各病理组织学分期ASQ检查图(矩形区域为感兴趣区, ASQ参数分析结果以 C^2_m 直方图得出)

表1 不同肝纤维化病理组织学分期ASQ参数比较($\bar{x} \pm s$)

分期	RA	RM	BM	BSD	FD比值
F0~F1期	116.03±4.38	110.53±4.16	126.03±6.94	32.11±9.56	0.23±0.07
F2期	118.01±4.25	113.64±4.20	129.65±7.24	36.04±11.07	0.31±0.09
F3期	122.64±5.03	121.53±5.67	134.62±7.64	33.59±10.23	0.50±0.11
F4期	125.99±4.86	124.47±5.03	139.06±7.62	34.96±11.06	0.74±0.12
F值	12.064	11.063	10.348	2.128	37.629
P值	0.005	0.010	0.015	0.103	0.000

RA:红色曲线均数;RM:红色曲线众数;BM:蓝色曲线众数;BSD:蓝色曲线标准差;FD:红蓝曲线下面积

三、相关性分析

Spearman相关性分析显示,肝纤维化病理组织学分期与FD比值呈正相关($r=0.71, P=0.000$),与RA、RM、BM无相关性($r=0.126、0.143、0.162, P=0.172、0.094、0.072$)。

四、ROC曲线分析

ROC曲线分析显示,FD比值预测肝纤维化病理组织学分期 $\geq F2$ 期、 $\geq F3$ 期、F4期的截断值分别为0.27、0.36、0.59, AUC分别为0.796、0.805、0.832。见表2和图2。

表2 FD比值预测肝纤维化病理组织学分期的效能

分期	AUC	95%可信区间	截断值	敏感性	特异性	约登指数
$\geq F2$ 期	0.796	0.661~0.823	0.27	0.808	0.782	0.590
$\geq F3$ 期	0.805	0.655~0.889	0.36	0.896	0.745	0.641
F4期	0.832	0.660~0.909	0.59	0.801	0.912	0.713

AUC:曲线下面积

五、Logistic回归分析

建立非条件 Logistic 回归模型,以肝纤维化病理组织学分期为因变量,FD比值为自变量。回归结果显示:FD比值是肝纤维化病理组织学分期的独立危险因素($\beta=1.562, OR=7.381, 95\%$ 可信区间4.097~11.053, $P=0.000$)。

讨论

肝纤维化是CHB患者进展至肝硬化的必经过程,是肝脏纤维结缔组织过度沉积,临床发现部分肝纤维化存在可逆性^[8],因此早期发现CHB患者肝纤维化并准确评估其严重程度是把握治疗时机、控制病情进展的关键。但多数CHB患者肝纤维化甚至肝硬化无明显特异性,体征及实验室检查指标均可能无异常,如未行肝脏组织病理活检则容易漏诊^[9]。超声引导下肝穿刺活检或部分肝切除活检诊断肝纤维化不仅有创,且无法动态观察、不能及时随诊复查,具有局限性。超声检查操作简单、可动态观察、具有无创性和可重复性,已发展了较多新技术,ASQ是一种新兴的评估肝纤维化的方法,能提供肝脏的实时图像,测量ROI大小及调整位置,以避免病灶、大血管和运动伪影,其作为形态学超声技术,较瞬时弹性成像更具优势,检查结果更客观,降低了操作者依赖性,可用于CHB患者肝纤维化分期的诊断^[5,10]。

本研究结果显示,不同肝纤维化病理组织学分期CHB患者RA、RM、BM和FD比较差异均有统计学意义

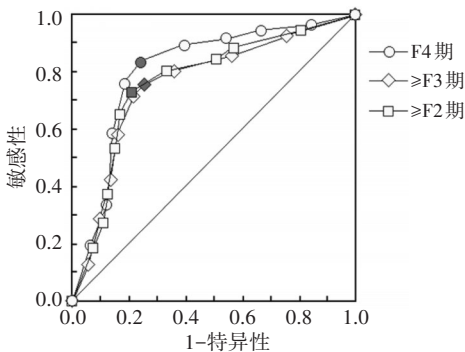


图2 FD比值预测肝纤维化病理学分期的ROC曲线图

(均 $P<0.05$), BSD 比较差异无统计学意义。分析原因可能是 CHB 患者肝细胞内大量胶原纤维沉积致肝组织纤维化,从而导致肝细胞的声学物理结构基础发生变化。相关性分析结果显示,肝纤维化病理组织学分期与 FD 比值呈正相关($r=0.71, P=0.000$),而与 RA、RM、BM 均无相关性。表明 FD 比值可以准确评估肝纤维化的严重程度,有助于预测肝纤维化病理组织学分期。与研究^[11]结论一致。ROC 曲线分析显示,FD 比值预测肝纤维化病理组织学分期 $\geq$ F2 期、 $\geq$ F3 期、F4 期的 AUC 分别为 0.796、0.805、0.832,具有较高的诊断价值。Zhang 等^[11]研究显示 FD 比值预测肝纤维化分期 $\geq$ F1 期、 $\geq$ F2 期、 $\geq$ F3 期、F4 期的 AUC 分别为 0.91、0.92、0.91、0.93,姚莉等^[12]研究显示,ASQ 与瞬时弹性成像诊断肝纤维化病理分期 $\geq$ F2 期、F4 期的 AUC 分别为 0.705 与 0.817、0.709 与 0.920,差异均无统计学意义。表明 ASQ 对肝纤维化病理组织学分期的评估效能与瞬时弹性成像相似,具有较好的应用前景。

在 CHB 患者的治疗中,肝纤维化标志着肝病进展的开始,提示患者应接受抗病毒治疗。本研究结果显示,FD 比值预测肝纤维化病理组织学分期 $\geq$ F2 期、 $\geq$ F3 期、F4 期的截断值分别为 0.27、0.36、0.59,提示对于 FD 比值 >0.27 的 CHB 患者应密切随访并接受临床治疗,而 FD 比值 >0.59 的患者则很可能已经发展为肝硬化,应密切监测并发症。FD 比值低的患者可能有轻微或无肝纤维化,此类患者则可以避免进行不必要的肝脏活检。

本研究的局限性:①未行 ASQ 与瞬时弹性成像的对比研究;②本研究 F0 期患者病例数较少,故将 F0 期和 F1 期患者一并分析,可能产生选择偏倚;③未体现 ASQ 预测肝纤维化及其病理组织学分期的重复性和再现性;④由于纳入患者 BMI 不同,可能导致低估了脂肪变性对 FD 比值变化的影响,脂肪变性和肝纤维化对 FD 比值的反向作用可能导致对 FD 比值评估肝纤维化转化的过高估计。今后应针对上述不足进一步研究。

综上所述,ASQ 参数中 FD 比值可较准确地评估肝纤维化的严重程度,是预测肝纤维化病理组织学分期的一项有效指标。

参考文献

- [1] 陈晓玲,宋倩.剪切波弹性成像和 γ -谷氨酰转肽酶/血小板比用于诊断慢性乙型肝炎患者肝纤维化[J].中国医学影像技术,2020,36(10):1499-1503.
- [2] 刘书宏,梁尘格,向毅,等.慢性乙型肝炎患者血清白介素 17A 和胆碱酯酶的表达及临床意义[J].现代生物医学进展,2019,19(20):3959-3962.
- [3] Bedossa P. Diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis: why liver biopsy is essential[J].Liver Int, 2018,38(1):64-66.
- [4] 张洪,张佳,周家龙,等.肝静脉直径、改良肝尾叶/右叶比值对肝纤维化和肝硬化病理学分期的诊断价值[J].中国医学影像学杂志,2020,28(7):529-532,534.
- [5] Huang Y, Wang Z, Liao B, et al. Assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B using acoustic structure quantification: quantitative morphological ultrasound[J].Eur Radiol, 2016, 26(7):2344-2351.
- [6] 中华医学会感染病学分会,中华医学会肝病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)[J].实用肝脏病杂志,2020,23(1):后插 9-后插 32.
- [7] Liao R, Fu YP, Wang T, et al. METAVIR and FIB-4 scores are associated with patient prognosis after curative hepatectomy in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study at two centers in China[J].Oncotarget, 2017, 8(1):1774-1787.
- [8] Sahreen S, Khan MR, Khan RA. Evaluation of rumex hastatus leaves against hepatic fibrosis: a rat model[J].BMC Complement Altern Med, 2017, 17(1):435.
- [9] 中国肝炎防治基金会,中华医学会感染病学分会,中华医学会肝病学分会和中国研究型医院学会肝病专业委员会.瞬时弹性成像技术诊断肝纤维化专家共识(2018 年更新版)[J].中华肝脏病杂志,2019,27(3):182-191.
- [10] Huang Y, Wang Z, Liao B, et al. Assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B using acoustic structure quantification: quantitative morphological ultrasound[J].Eur Radiol, 2016, 26(7):2344-2351.
- [11] Zhang Y, Zheng Y, Yang X, et al. Comparison of acoustic structure quantification, transient elastography (FibroScan) and histology in patients with chronic hepatitis B and without moderate to severe hepatic steatosis[J].Ultrasound Med Biol, 2019, 45(3):684-692.
- [12] 姚莉,郑慧,万颖,等.组织结构声学定量技术与瞬时弹性成像评价肝纤维化的比较[J].安徽医科大学学报,2016,51(12):1838-11842.

(收稿日期:2021-03-27)