

Research progresses of ultrasonic quantitative diagnosis of liver fibrosis

LI Ning, AI Hong*

(Department of Ultrasound, First Affiliated Hospital of Medical College of
Xian Jiaotong University, Xian 710061, China)

[Abstract] Hepatic fibrosis is the reversible intermediate link of the development from chronic liver diseases to cirrhosis. Early diagnosis and timely intervention are important to postpone the progression and improve prognosis of hepatic fibrosis. Through liver biopsy is still a gold diagnostic standard of hepatic fibrosis, however, it has some limitations. In recent years, the means and technologies of ultrasonic diagnosis of hepatic fibrosis has developed quickly and gradually been applied clinically. The advances of ultrasonic noninvasive and quantitative diagnosis of hepatic fibrosis were reviewed in this article.

[Key words] Ultrasonography; Liver fibrosis; Quantitative diagnosis

超声定量诊断肝纤维化的研究进展

李 宁 综述, 艾 红* 审校

(西安交通大学医学院第一附属医院超声影像科, 陕西 西安 710061)

[摘 要] 肝纤维化是慢性肝病发展为肝硬化的可逆中间环节, 早期诊断和及时干预对于延缓疾病进展及改善预后极为重要。肝活检是诊断肝纤维化的“金标准”, 但有其局限性。近年来超声诊断肝纤维化的手段与技术得到很大发展, 并已逐步应用于临床。现对超声无创性定量诊断肝纤维化的研究进展作一综述。

[关键词] 超声检查; 肝硬化; 定量诊断

[中图分类号] R445. 1; R575 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-8475(2013)09-0575-04

肝纤维化是各种原因所致慢性肝病向肝硬化发展的可逆中间环节, 表现为肝内细胞外基质的过度增生与异常沉积。研究^[1]表明, 如能及时治疗, 肝纤维化甚至早期肝硬化可发生逆转, 因此及时准确判定肝纤维化程度对慢性肝病的防治及预后评价具有重要意义^[2]。目前肝活检仍是诊断肝纤维化的“金标准”, 但存在明显局限性^[3], 如有创、取材少、易受医师主观因素影响等。近年来超声无创定量诊断肝纤维化进展迅速, 主要方法有超声弹性成像 (ultrasonic elastography, UE)、声学结构定量 (acoustic structure quantification, ASQ) 和声速匹配 (sound speed correction,

SSC) 技术等。

1 UE

UE 通过测量肝脏硬度来判断肝纤维化的程度, 其基本原理是对组织施加一个激励后, 组织将产生一个响应, 如位移、应变、速度等的分布发生一定改变^[4], 从而直接或间接地反映组织硬度。目前 UE 技术包括瞬间弹性成像 (transient elastography, TE)、声脉冲辐射力成像 (acoustic radiation force impulse, ARFI)、实时组织超声弹性成像 (real-time tissue elastography, RTE) 和剪切波弹性成像 (shear wave elastography, SWE)。

1.1 TE 技术 目前应用较广的 TE 技术是 FibroScan, 发射脉冲在组织内部产生瞬时剪切波, 并使用超快速成像系统采集数据得到剪切波速度; 剪切波速度越大, 弹性数值越大, 肝组织越硬^[5]。

Chan 等^[6]应用 FibroScan 对 161 例慢性乙肝患者进行研究, 并观察谷丙转氨酶 (ALT) 水平对肝硬度

[作者简介] 李宁 (1987—), 女, 河北石家庄人, 在读硕士。研究方向: 腹部超声诊断。E-mail: lining870121@163.com

[通讯作者] 艾红, 西安交通大学医学院第一附属医院超声影像科, 710061。E-mail: hong-ai@163.com

[收稿日期] 2013-05-10 **[修回日期]** 2013-06-02

测量的影响,按 METAVIR 分期方法^[7],根据肝活检结果分为 F0~F4 期,发现分期为 F0 及 \leq F2、 \leq F3 时 FibroScan 预测肝纤维化的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.80、0.87、0.93;纤维化分期相同时,ALT 高者肝硬度值也高,认为对 ALT 正常和升高的慢性乙肝患者应用 FibroScan 可使 62%和 58%患者免于肝活检。Bonnard 等^[8]认为将 FibroScan 和血清学指标联合应用可使 80%的慢性乙肝患者免于肝活检。上述结果表明,对于慢性乙肝患者,FibroScan 的诊断结果可信,且联合血清学指标可提高诊断准确性。

Foucher 等^[9]发现 FibroScan 的失败率为 3.1%~4.0%,其中体质量指数(body mass index, BMI)是独立相关因素,BMI $>$ 28 kg/m²时可妨碍组织弹性的测定。Millonig 等^[10]认为肝外胆汁淤积与肝硬度值高度相关($r=0.67, P<0.05$),即总胆红素对肝硬度测量有很大影响。此外,FibroScan 无二维图像显示,易受腹腔积液、肝内管道、脂肪变、肋间隙狭窄等因素的影响。

1.2 ARFI 技术 ARFI 是通过发射低频脉冲波,使组织内部产生局部微小形变,通过测量该区域受力后产生的横向低频剪切波速度来实现对肝组织硬度的定量分析^[11];剪切波速度越大,组织越硬。检查时嘱患者屏气并避开肝内管道,取样框的大小约为 2 cm \times 1 cm,最大取样深度约 5 cm^[12]。

Friedrich-Rust 等^[13]对 86 例慢性肝炎患者分别进行 ARFI、Fibroscan 和 APRI 指数检测,对比肝活检结果,发现三者与肝纤维化分期均具有明显相关性;分期 \geq F2 时 AUC 分别为 0.82、0.84 和 0.82;分期为 F4 时 AUC 分别为 0.91、0.91 和 0.82,认为 ARFI 和 FibroScan 优于 APRI 指数,ARFI 与 FibroScan 诊断准确率相近。朱先存等^[14]将病理结果按 Scheuer 方案^[15]进行分期,也发现 ARFI 检查结果与肝纤维分期有很好的相关性($r=0.737, P<0.01$)。

ARFI 以二维图像显示,可于直视条件下尽量避开大血管进行检测,不受腹腔积液的影响,但易受腹腔气体、肥胖、大血管波动等的影响。

1.3 RTE 技术 RTE 是组织受压产生形变时,超声回波发生相应时延,通过这种时延得到组织内的位移变化,利用复合自相关法演算出相应的应变情况。新一代实时组织弹性成像(Hitachi real-time tissue elastography, HI-RTE)技术搭载了组织弥散定量分析功能,单纯依靠患者心血管搏动力形成的组织压缩进行成像,利用软件对 ROI 进行解析,获得肝纤维化指

数,用于肝纤维化分期。

Wang 等^[16]测量 55 例慢性乙肝患者的 HI-RTE、APRI 指数,对比肝活检结果,发现 HI-RTE 与肝纤维化分期呈正相关($r=0.81, P<0.001$);单独采用 HI-RTE 及单独采用 APRI 指数, AUC 分别为 0.93、0.93(分期 \geq F1, $P<0.001$), 0.92、0.91(分期 \geq F2, $P<0.001$), 0.84、0.78(分期 \geq F3, $P<0.05$)和 0.66、0.23(分期为 F4, $P>0.05$),提示弹性指数对肝纤维化分期的诊断价值优于 APRI 指数。Koizumi 等^[17]也得出相似的研究结果。孟繁坤等^[18]用 HI-RTE 及 FibroScan 检查 121 例慢性乙肝患者,结果显示 FibroScan 及 HI-RTE 与肝纤维分期均有相关性($r=0.667、0.664, P<0.01$),其 AUC 相近,表明 RTE 和 FibroScan 评价肝纤维化的能力相近,是否可将两者有机结合或寻找其他方法进行补充值得进一步研究。

RTE 可分析的 ROI 面积较大,所得组织信息量较多;RTE 通过自动分析得到最终的肝纤维化指数,更为全面、客观,且不受肥胖、严重肝萎缩、腹腔积液、肋间狭窄等限制,但易受腹腔气体的干扰,测量时 ROI 也易受到大血管及胆管的影响。

1.4 SWE 技术 SWE 基于对 ARFI 的改进。ARFI 通过测量剪切波速度间接反应肝组织的硬度,其缺点是仅能测量辐射力聚焦点附近的剪切波速度,取样面积极其有限,且聚焦局部能量较高^[19-20]。SWE 搭载 QBOXTM 组织弹性定量分析技术,降低了聚焦超声波的能量,并能定量检测 ROI 肝组织的弹性模量^[21],直接反映肝组织硬度。检查时将弹性成像取样框置于肝右叶实质处并避开肝内管道,在成像区域内选取直径 3 cm 圆形定量检测区域,即可显示检测区域内弹性模量的均值。

2012 年 Ferraioli 等^[22]利用 SWE 及 Fibroscan 观察 121 例慢性丙肝患者,发现二者与肝纤维化分期均有相关性, AUC 分别为: 0.92、0.84(分期 \geq F2, $P=0.002$), 0.98、0.96(分期 \geq F3, $P=0.14$)和 0.98、0.96(分期为 F4, $P=0.48$),提示 SWE 对肝纤维化分期的诊断价值优于 FibroScan。曾婕等^[23]的研究也显示 SWE 与肝纤维化分期具有相关性($r=0.723, P<0.001$)。

SWE 可以得到肝组织硬度的绝对值即杨氏模量,并可用于肥胖患者;缺点是易受腹腔气体的干扰。

2 ASQ 技术

ASQ 不是弹性成像,可用于分析肝脏回声的均匀性。组织病理学差异会导致声学信号差异,故可通过

判断 ROI 回波信号的均匀程度来分析肝纤维化程度。检查时尽量避开肝内管道,于 ASQ 模式下存图,通过 ASQ 软件分析可得到 C_m^2 众数、均数、标准差及 C_m^2 频率直方图蓝色曲线下面积和红色曲线下面积的比值 (RB Ratio),用于肝纤维化分期。

国内外应用 ASQ 定量评价肝纤维化的研究仍处于初步阶段。Cantisani 等^[24]对 57 例经过肝活检的慢性肝病患者的 ASQ 检测,测定的 C_m^2 均数与肝纤维化分期有很好的相关性。一项对 97 例慢性肝炎患者的研究^[25]中,所有患者均获得病理分期、ASQ 及 FibroScan 的相关测量,发现单独采用 ASQ 的 C_m^2 均数及单独采用 FibroScan 均与肝纤维化分期呈正相关 ($r=0.83, r=0.88, P<0.0001$),故认为 ASQ 的 C_m^2 均数与 FibroScan 对肝纤维化分期的诊断价值相近。上述研究仅应用 C_m^2 均数评估肝纤维化分期,其他指标的诊断价值有待观察。

ASQ 的优点:可分析的 ROI 面积较大并可任意调整;可通过众数等 4 个数值综合分析肝组织的均匀程度,比较全面;不受严重肝萎缩、腹腔积液、肋间狭窄等限制。其缺点是易受腹腔气体的干扰及大血管及胆管的影响。

3 SSC 技术

声速大小取决于介质本身的类型及其弹性性能 (即杨氏模量),声波在肝组织中的传播速度因其病理状态的差异而有所不同,故声速大小可以间接反映肝纤维化程度。传统超声是假设超声波在人体组织的传播速度恒定,而仅使用单一声速 (1540 m/s) 进行检查。声速差异可以影响超声波的动态聚焦,使图像变得模糊。SSC 技术基于超声动态聚焦过程的纠正,得到声波在肝组织中的实际传播速度 (即声速匹配值, Z 值)。检查时将取样框置于肝右叶并避开肝内管道,嘱患者屏气,稳定后按下声速匹配键即测得区域声速指数 (zone speed index, ZSI),即实际声速 (Z 值) 与校正声速 (1540 m/s) 的差值^[26-27],经计算后得到 Z 值。

2010 年 Boozari 等^[28]应用 SSC 及 FibroScan 观察 149 例慢性肝病患者,其中 122 例经肝活检证实,27 例经临床证实,结果显示 SSC 技术比 FibroScan 更稳定 (变异系数:0.014、0.97);进一步分析 84 例 F4 期患者,发现 SSC 与 FibroScan 均与肝纤维化有很好的相关性, AUC 分别为 0.80、0.90,对肝纤维化分期的诊断价值相近。

SSC 具有二维图像显示,取样面积较大,不受严重肝萎缩、腹腔积液、肋间狭窄限制等优点,但易受肥胖、

脂肪肝、腹腔气体干扰等的影响。Boozari 等^[28]还指出, Zonare 系统设定的 ZSI 为 10 的倍数,会导致测值不够精确,可进行改进,如设定为 1、0.1 等。

4 总结与展望

肝活检虽然是肝纤维化及肝硬化诊断的金标准,但其缺点使其临床应用受限。血清学检查虽然方便,但准确性较差。超声无创定量诊断肝纤维化技术具有远大的发展前景。相信随着各种技术的大量临床应用,其诊断价值会得到进一步体现,并有望成为肝纤维化的监测手段,最大限度减少有创检查。

[参考文献]

- [1] Manning DS, Afdhal NH. Diagnosis and quantitation of fibrosis. *Gastroenterology*, 2008,134(6):1670-1681.
- [2] Clark PJ, Patel K. Noninvasive tools to assess liver disease. *Curr Opin Gastroenterol*, 2011,27(3):210-216.
- [3] Wong GL, Wong VW, Choi PC, et al. Development of a non-invasive algorithm with transient elastography (Fibroscan) and serum test formula for advanced liver fibrosis in chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010,31(10):1095-1103.
- [4] 罗建文,白净. 超声弹性成像的研究进展. *中国医疗器械信息*, 2005,11(5):23-31.
- [5] Obara N, Ueno Y, Fukushima K, et al. Transient elastography for measurement of liver stiffness measurement can detect early significant hepatic fibrosis in Japanese patients with viral and non-viral liver diseases. *J Gastroenterol*, 2008,43(9):720-728.
- [6] Chan HL, Wong GL, Choi PC, et al. Alanine aminotransferase-based algorithms of liver stiffness measurement by transient elastography (Fibroscan) for liver fibrosis in chronic hepatitis B. *J Viral Hepat*, 2009,16(1):36-44.
- [7] Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*, 1996,24(2):289-293.
- [8] Bonnard P, Sombié R, Lescure FX, et al. Comparison of elastography, serum marker scores, and histology for the assessment of liver fibrosis in hepatitis B virus (HBV)-infected patients in Burkina Faso. *Am J Trop Med Hyg*, 2010,82(3):454-458.
- [9] Foucher J, Castéra L, Bernard PH, et al. Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2006,18(4):411-412.
- [10] Millonig G, Reimann FM, Friedrich S, et al. Extrahepatic cholestasis increases liver stiffness (FibroScan) irrespective of fibrosis. *Hepatology*, 2008,48(5):1718-1723.
- [11] Nightingale K, Soo MS, Nightingale R, et al. Acoustic radiation force impulse imaging: In vivo demonstration of clinical feasibility. *Ultrasound Med Biol*, 2002,28(2):227-235.
- [12] 沈文,丁红,王文平,等. 正常人肝脏声触诊组织量化值参考范围

- 的建立. 中国医学影像技术, 2010, 26(4): 690-692.
- [13] Friedrich-Rust M, Wunder K, Kriener S, et al. Liver fibrosis in viral hepatitis: Noninvasive assessment with acoustic radiation force impulse imaging versus transient elastography. *Radiology*, 2009, 252(2): 595-604.
- [14] 朱先存, 左鲁生, 汪明, 等. 声辐射力脉冲成像技术在评价肝纤维化程度的临床价值. *中华全科医学*, 2012, 15(1): 121-122.
- [15] 病毒性肝炎防治方案. *中华传染病杂志*, 2001, 19(1): 56-62.
- [16] Wang J, Guo L, Shi X, et al. Real-time elastography with a novel quantitative technology for assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B. *Eur J Radiol*, 2012, 81(1): 31-36.
- [17] Koizumi Y, Hirooka M, Kisaka Y, et al. Liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: Noninvasive diagnosis by means of real-time tissue elastography—establishment of the method for measurement. *Radiology*, 2011, 258(2): 610-617.
- [18] 孟繁坤, 郑颖, 徐晓鸾, 等. 实时组织超声弹性成像与瞬时弹性成像评价慢性乙肝感染肝纤维化程度的对比研究. *临床超声医学杂志*, 2011, 13(12): 807-809.
- [19] Dahl JJ, Pinton GF, Palmeri ML, et al. A parallel tracking method for acoustic radiation force impulse imaging. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 2007, 54(2): 301-312.
- [20] Palmeri 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.
- [21] Bercoff J, Tanter M, Fink M. Supersonic shear imaging: A new technique for soft tissue elasticity mapping. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 2004, 51(4): 396-409.
- [22] Ferraioli G, Tinelli C, Dal Bello B, et al. Accuracy of real-time shear wave elastography for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis C: A pilot study. *Hepatology*, 2012, 56(6): 2125-2133.
- [23] 曾婕, 吴莉莉, 郑荣琴, 等. 实时剪切波弹性成像检测肝脏弹性模量与肝纤维化分期的相关性研究. *中华医学超声杂志(电子版)*, 2012, 9(9): 781-784.
- [24] Cantisani V, Ricci P, Marcantonio A, et al. Tissue echo patterns analysis with acoustic structure quantification (ASQ): Preliminary experience of new noninvasive method for staging liver fibrosis in chronic hepatitis. [2013-03-01]. http://posterng.net/key.at/esr/online_viewing/index.php?module=view_postercoverpage&task=viewcoverpage&start=0&ls=search&searchKey=1a27828696ac2e7700518b5ac4d4bb5a&pi=107246&rn=60
- [25] Radiological Society of North America. Tissue echo patterns analysis with acoustic structure quantification (ASQ): Preliminary experience of new noninvasive method for staging liver fibrosis in chronic hepatitis. [2013-03-01]. http://m.rsna.org/rsna2011/program/event_display.cfm?em_id=11015811
- [26] Napolitano D, Chou CH, McLaughlin G, et al. Sound speed correction in ultrasound imaging. *Ultrasonics*, 2006, 44 (Suppl 1): 43-46.
- [27] McLaughlin GW. Practical aberration correction methods. *Ultrasound*, 2007, 15(2): 99-104.
- [28] Boozari B, Potthoff A, Mederacke I, et al. Evaluation of sound speed for detection of liver fibrosis: Prospective comparison with transient dynamic elastography and histology. *J Ultrasound Med*, 2010, 29(11): 1581-1588.

北京大学第三医院举办“全国综合影像诊断高级论坛”通知

为促进影像专业医师之间的学术交流,提高疾病的诊断水平,推动影像学事业的发展,北京大学第三医院放射科将举办第二届“全国综合影像诊断高级论坛”。学习内容包括骨关节、腹盆腔、呼吸、心血管、头颈、中枢的影像诊断及新技术应用。届时将邀请多名业界资深专家进行精彩讲座。同时还将开设 CT 引导微创诊疗技术分会场,围绕其在各部位的临床应用、适应证选择、操作技巧等主题开展讲座。学习结束后颁发国家级继续医学教育证书,学分 10 分。

时间:2013 年 10 月 11 日—13 日。

地点:北京市北三环中路 57 号远望楼宾馆。

联系人及联系方式:

郎宁 15611908942 langning800129@126.com

赵辉 13911626283 sepm@163.com

刘颖 15611908504 lyyulia@yahoo.com.cn

通讯地址:北京市海淀区花园北路 49 号,北京大学第三医院放射科 邮编:100191。