

超声造影时间强度曲线无创性定量 分析代偿期肝硬化的诊断效能

范梅花 毛平芬 黄品同 叶晓兰 詹银楚

摘 要 **目的** 分析超声造影时间强度曲线对代偿期肝硬化的诊断效能。**方法** 收集 66 例乙型肝炎患者,所有患者均进行超声造影并取得病理学检查结果。根据 Metavir 评分标准将所有患者分为 3 组:正常或轻微纤维化组(组 1, $n=35$),中、重度纤维化组(组 2, $n=24$),肝硬化组(组 3, $n=7$)。比较各组患者超声造影参数,如肝动脉时间-强度曲线斜率梯度(HASG)、门静脉时间-强度曲线斜率梯度(PVSG)、肝静脉时间-强度曲线斜率梯度(HVSG)、肝静脉到达时间(HVAT)、HV-HA 渡越时间(HA-HVTT)及 HV-PV 渡越时间(PV-HVTT)的差异,分析各超声造影参数对代偿期肝硬化的诊断效能。**结果** PVSG、肝静脉到达时间、HV-HA 渡越时间及 HV-PV 渡越时间的比较,组 1 大于组 2(30.16 ± 2.77 vs 25.00 ± 2.65 , 30.52 ± 2.74 s vs 27.33 ± 1.96 s, 10.6 ± 0.46 s vs 7.65 ± 0.57 s, 6.68 ± 0.69 s vs 3.02 ± 0.27 s)、组 3(30.16 ± 2.77 vs 20.27 ± 2.01 , 30.52 ± 2.74 s vs 25.42 ± 1.83 s, 10.6 ± 0.46 s vs 5.75 ± 0.36 s, 6.68 ± 0.69 s vs 1.98 ± 0.42 s),差异有统计学意义($P < 0.05$),组 2 与组 3 之间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。PVSG、HVAT、HA-HVTT 及 PV-HVTT 对肝硬化均有较好的诊断效能,其曲线下面积分别为 0.821、0.777、0.902、0.940,敏感度分别为 91.7%、70.8%、87.5%、75.0%,特异性分别为 85.7%、85.7%、85.7%、71.4%。**结论** 超声造影时间强度曲线参数,特别是门静脉时间强度曲线斜率梯度,对代偿期肝硬化有较高的诊断效能。

关键词 肝硬化代偿期 超声造影 时间强度曲线

中图分类号 R575

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.08.024

Diagnostic Efficiency of the Time-intensity Curve in Contrast-enhanced Ultrasonography in Patients with Compensated Cirrhosis. Fan Meihua, Mao Pingfen, Huang Pintong, et al. Department of Ultrasonography Zhejiang Province People's Hospital, Zhejiang 323800, China

Abstract Objective To investigate the diagnostic efficiency of the time-intensity curve in contrast-enhanced ultrasonography in patients with compensated cirrhosis. **Methods** Sixty-six patients with hepatitis B were divided into 3 groups according to the Metavir score: F0/1 group (Group 1, $n=35$), F2/3 group (Group 2, $n=24$) and F4 group (Group 3, $n=7$). The parameters of contrast-enhanced ultrasonography, such as the slope gradients (SG) of time-intensity curves of the hepatic artery (HASG), hepatic vein (HVSG), the portal vein (PVSG), hepatic vein arrival time (HVAT), HV-HA interval time (HA-HVTT) and HV-PV interval time (PV-HVTT) were compared among three groups. Diagnostic efficiency of these parameters in patients with compensated cirrhosis was analyzed. **Results** The PVSG, HVAT, HV-HATT and HV-PVTT in Group 1 was significantly higher than that in Group 2 (30.16 ± 2.77 vs 25.00 ± 2.65 , 30.52 ± 2.74 s vs 27.33 ± 1.96 s, 10.6 ± 0.46 s vs 7.65 ± 0.57 s, 6.68 ± 0.69 s vs 3.02 ± 0.27 s). The PVSG, HVAT, HV-HATT and HV-PVTT in Group 1 was significantly higher than that in Group 3 (30.16 ± 2.77 vs 20.27 ± 2.01 , 30.52 ± 2.74 s vs 25.42 ± 1.83 s, 10.6 ± 0.46 s vs 5.75 ± 0.36 s, 6.68 ± 0.69 s vs 1.98 ± 0.42 s), The difference was statistically significant between the two groups ($P < 0.05$). There were no statistical differences in the PVSG, HVAT, HV-HATT and HV-PVTT between the Group 2 and Group 3 ($P > 0.05$). The area under the ROC curve for the PVSG, HVAT, HV-HATT and HV-PVTT were 0.821, 0.777, 0.902 and 0.940, respectively. The sensitivity was 91.7%, 70.8%, 87.5% and 75.0%, respectively. The specificity was 85.7%, 85.7%, 85.7% and 71.4%, respectively. **Conclusion** The parameters of the time-intensity curve in contrast-enhanced ultrasonography, particularly PVSG, demonstrate high accuracy in diagnosing cirrhosis.

Key words Compensated cirrhosis; Contrast-enhanced ultrasonography; Time-intensity curve

病毒性肝炎及各类慢性肝病最终均发展为肝硬

化^[1]。据报道,经过积极干预代偿期肝硬化可发生逆转^[2,3]。由于我国是乙型肝炎大国,因此尽早准确诊断肝硬化并早期干预对我国居民健康有不容忽视的作用^[4]。如能准确评价代偿期肝纤维化的程度,即可指导临床早期干预治疗,避免或延缓晚期肝硬化

基金项目:浙江省科技计划项目(2013C33224)

作者单位:323800 浙江省丽水市庆元县人民医院 B 超室(范梅花、毛平芬、叶晓兰);310009 杭州,浙江大学附属第二医院超声科(黄品同);324000 衢州市人民医院(詹银楚)

的发生从而提高患者的生存率。然而大部分代偿期肝硬化并无典型形态学改变,故诊断主要依靠肝脏穿刺病理活检^[5-8]。但是由于活检为有创性检查,难以被广泛接受并重复进行,因此寻找一种无创且能准确评判肝硬化的方法显得尤为迫切。超声历来都被选择作为肝脏检查的筛选性影像学方法,但常规超声在诊断肝硬化时缺乏定量标准且主观性较高,尽管超声造影新技术与常规超声相比在诊断的准确性上具有一定优势,但其仍然为一种主观性较强的诊断方法。肝硬化时肝脏血流动力学会发生明显改变,而超声造影中的时间强度曲线能够反映造影微泡到达组织中的数量及其进出的速度(即组织声学造影的强度及其随时间变化的规律),提示组织微循环血流灌注状态,通过分析其相关参数可定量评价组织血管的血流动态变化^[5]。本研究拟通过超声造影的相关数据分析,判断超声造影时间强度曲线对代偿期肝硬化的诊断效能。

资料与方法

1. 一般资料:收集 2013 年 1 月~2014 年 5 月至笔者医院进行诊治并获取病理学检查结果的乙型肝炎患者共 66 例。患者年龄 41~67 岁,平均年龄 45.6 ± 10.5 岁,其中男性 42 例,女性 24 例。入选标准:确诊的乙型肝炎患者和乙型肝炎后肝硬化且肝功能为 Child A 的患者。排除标准:既往有胆胰手术史,有脾切除术史,腔静脉分流术史,直径 $>5\text{cm}$ 的肝脏肿块或者肿块与肝脏主要血管相毗邻,慢性肾功能不全,心功能不全和慢性阻塞性肺疾病的患者。全部患者均经超声引导下穿刺活检获得病理学检查结果,其病理切片由一位资深病理科医师判读,结果准确可靠。应用 Metavir 评分标准^[9]进行肝纤维化程度评价: F_0 = 无肝纤维化; F_1 = 汇管区纤维化,无纤维间隔形成; F_2 = 汇管区纤维化,少量纤维间隔形成; F_3 = 大量纤维间隔形成,无肝硬化; F_4 = 肝硬化。根据纤维化程度将所有患者分为 3 组:正常或轻微纤维化组(F_0 18 例和 F_1 17 例,组 1, $n=35$),中、重度纤维化组(F_2 14 例和 F_3 10 例,组 2, $n=24$),肝硬化组(F_4 7 例,组 3, $n=7$)。

2. 仪器与试剂:采用百胜公司 Mylab 90 彩色多普勒超声诊断仪,配有对比脉冲序列(contrast pulse sequences, CPS)造影成像技术,探头频率(2~5)MHz,彩色增益 50%~70%,机械指数(mechanical index, MI)0.06~0.11;超声造影剂采用 SonoVue(意大利,Bracco 公司)每次抽取 0.6ml 造影剂溶液经肘静脉团注,再推注 5ml 的 5% NaCl。

3. 超声检查:所有患者均由同一位资深超声医师进行检查。常规二维超声扫查肝脏,调整探头获取肝右叶断面满意图像,使肝动脉、门静脉及肝静脉显示在同一断面,切换至造影条件并注射造影剂,观察肝动脉、门静脉、肝静脉的显影过程,储存造影的动态图像。所有患者均成功完成检查,没有发

生不良反应。

4. 数据分析:应用脱机造影分析软件 Clip Washer(日本东芝公司)对造影过程进行分析,动态观察造影图像。判断肝静脉达到时间(arrive time, AT),计算肝动脉-肝静脉渡越时间($HA-HVTT$) = 肝静脉开始显影时间(HVAT) - 肝动脉开始显影时间(HAAT),门静脉-肝静脉渡越时间($PV-HVTT$) = HVAT - 门静脉开始显影时间(PVAT)。每个动态系列分别于肝动脉、门静脉主干和肝右静脉获得相应的时间-强度曲线,应用 Excel 计算时间-强度曲线的斜率梯度(slope gradient, SG):肝动脉时间-强度曲线的斜率梯度(HASG)、门静脉时间-强度曲线的斜率梯度(PVSG)、肝静脉时间-强度曲线的斜率梯度(HVSG)。

5. 统计学方法:采用 SPSS 17.0 统计软件, HASG、PVSG、HVSG、HVAT、HA-HVTT 及 PV-HVTT 以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,3 组患者间以上参数的比较采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。根据 t 检验结果,用 ROC 曲线分析具有组间差异的参数的诊断效能。

结 果

1. 肝脏超声造影结果及时间强度曲线:注射造影剂后,造影微泡首先到达肝动脉,再到门静脉,最后到达肝静脉。肝动脉和门静脉都明显强化,如图 1 所示。通过图 1 的显示,主观上并不能明确 3 根血管随造影时间变化的强化程度的区别,而时间强度曲线(图 2)则显示,肝硬化患者的门静脉时间强度曲线斜率比正常肝脏患者平缓(红色曲线代表肝动脉的信号强度,绿色曲线代表门静脉的信号强度,蓝色曲线代表肝静脉的信号强度)。

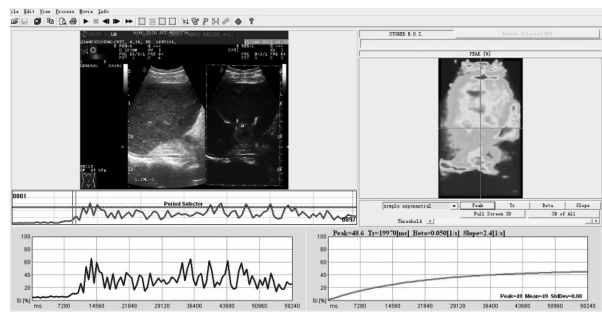


图 1 肝脏超声造影结果

消退减慢,达峰时间延长,峰值较低

2.3 组患者肝脏超声造影相关参数比较:进一步研究正常或轻微纤维化组、中、重度纤维化组及肝硬化组的超声造影相关参数,3 组患者肝脏超声相关参数比较见表 1。3 组患者间 HASG、HVSG 的比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。PVSG、肝静脉到达时间、HV-HA 渡越时间及 HV-PV 渡越时间的比较,均为组 1 大于组 2,组 1 大于组 3,差异具有统计学意义($P <$

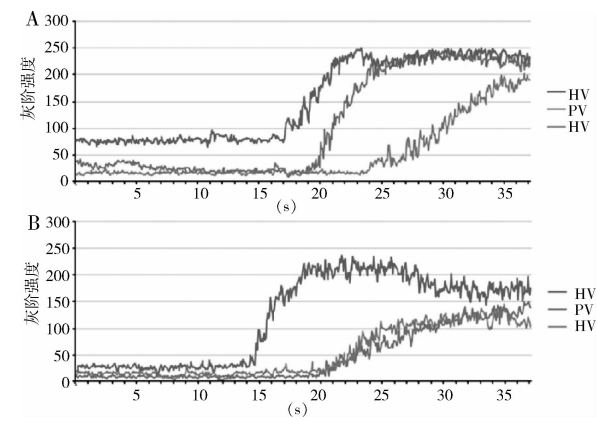


图 2 两种肝脏时间强度曲线

A. 正常肝脏患者肝脏血管的时间强度曲线;B. 肝硬化患者肝脏血管的时间强度曲线;红色曲线代表肝动脉的信号强度,绿色曲线代表门静脉的信号强度,蓝色曲线代表肝静脉的信号强度

表 1 3 组患者肝脏超声造影相关参数分析 ($\bar{x} \pm s$)

参数	组 1	组 2	组 3	<i>P</i> (组 1 vs 组 2)	<i>P</i> (组 1 vs 组 3)	<i>P</i> (组 2 vs 组 3)
HASG	25.17 ± 3.99	23.85 ± 2.81	22.12 ± 3.02	0.431	0.205	0.733
PVSG	30.16 ± 2.77	25.00 ± 2.65	20.27 ± 2.01	0.040	0.026	0.535
HVSG	10.22 ± 1.78	13.13 ± 1.93	12.11 ± 2.00	0.374	0.523	0.764
HVAT(s)	30.52 ± 2.74	27.33 ± 1.96	25.42 ± 1.83	0.034	0.023	0.639
HA - HVTT(s)	10.60 ± 0.46	7.65 ± 0.57	5.75 ± 0.36	0.010	0.008	0.712
PV - HVTT(s)	6.68 ± 0.69	3.02 ± 0.27	1.98 ± 0.42	0.006	0.002	0.810

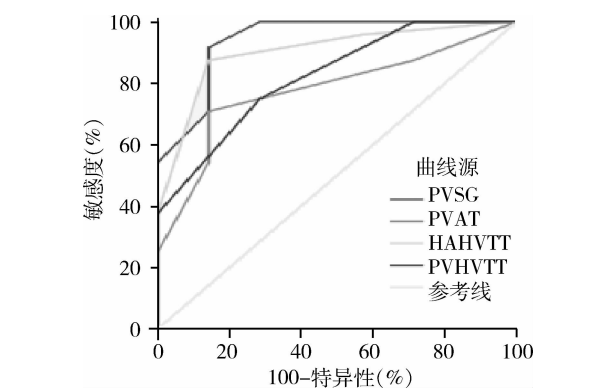


图 3 PVSG、HVAT、HA - HVTT 及 PV - HVTT 诊断效能 ROC 曲线

表 2 PVSG、PVAT、HA - HVTT 及 PV - HVTT 诊断效能

参数	曲线下面积	<i>P</i>	截断点	敏感度 (%)	特异性 (%)
PVSG	0.940	0.000	22.5	91.7	85.7
HVAT(s)	0.777	0.028	25.5	70.8	85.7
HA - HVTT(s)	0.902	0.001	6.5	87.5	85.7
PV - HVTT(s)	0.821	0.011	2.5	75.0	71.4

被认为是判断肝纤维程度的金标准,但是由于其只对一部分肝脏组织进行采样,这导致有近 30% 的假阴

0.05),而组 2 与组 3 之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3. PVSG、HVAT、HA - HVTT 及 PV - HVTT 诊断效能分析:PVSG、HVAT、HA - HVTT 及 PV - HVTT 诊断效能 ROC 曲线如图 3、表 2 所示。PVSG、HVAT、HA - HVTT 及 PV - HVTT 对肝硬化均有较好的诊断效能,其曲线下面积分别为 0.821、0.777、0.902、0.940,敏感度分别为 91.7%、70.8%、87.5%、75.0%,特异性分别为 85.7%、85.7%、85.7%、71.4%。

讨 论

准确判断慢性肝脏疾病患者(尤其是伴有肝脏肿块的患者)肝硬化的出现以及硬化的程度是至关重要的,这有助于帮助临床医生选择治疗方案并直接影响到患者的健康管理^[10,11]。尽管肝脏活组织检查

性出现^[12,13]。因此,需要一种更为简单、可靠并且无创的技术去评价肝脏纤维化。目前临床上有多种无创性肝硬化评判方法,包括血液学检查、常规二维肝脏超声、CT 等,但是肝硬化代偿期的患者通常在血液学检查以及影像学形态上表现为正常或者接近正常,因此这些方法并不足以准确判断肝硬化^[14,15]。超声造影为近年来出现的新技术,本研究通过分析超声造影肝内血管的时间强度曲线的梯度,分析其诊断准确性,以期在被更多的患者及临床医生接受。

本研究发现,3 组患者间 HASG、HVSG 的比较差异无统计学意义,而 PVSG、肝静脉到达时间、HV - HA 渡越时间及 HV - PV 渡越时间的比较,组 1 大于组 2、组 3,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),而组 2 与组 3 之间差异无统计学意义。提示根据 PVSG、肝静脉到达时间、HV - HA 渡越时间以及 HV - PV 渡越时间可区别肝脏纤维化的程度。分析以上情况出现的原因可能是,正常情况下超声造影微泡经过肺循环后经肝动脉和门静脉进入肝实质血窦,再由小叶间静脉汇合到达肝静脉^[15]。肝硬化时肝内血流动力学发生了改变,由于纤维间隔(或假小叶)的形成导致

肝内血管床与血流减少,肝内阻力增加,门静脉血流受阻。机体作为代偿,肝内肝动脉、门静脉与肝静脉之间出现异常吻合支,造成肝动脉、门静脉的血液绕过肝窦直接进入肝静脉系统,导致肝脏血液通过时间缩短^[16]。同时肝脏的微循环也发生变化,包括肝血供的动脉化,肝内血管阻力增加,肝动脉分支与血窦的侧支形成短路,门脉压力增高,肝内的门静脉供血量减少,强化程度减弱^[17,18]。

本研究对各参数诊断效能的分析发现,PVSG、HVAT、HA-HVTT及PV-HVTT的ROC曲线下面积分别为0.821、0.777、0.902、0.940,敏感度分别为91.7%、70.8%、87.5%、75.0%,特异性分别为85.7%、85.7%、85.7%、71.4%,说明PVSG、HVAT、HA-HVTT及PV-HVTT对肝硬化有较高的诊断效能,特别是PVSG。超声造影微泡经肝动脉和门静脉最后才到达肝静脉,相比较而言其受外周血流动力学和注射速度等肝外因素的影响较小^[19]。HA-HVTT、PV-HVTT为校正后的参数,肝外因素对其的影响更小,故诊断效能更高^[20]。部分患者肝内存在肿块,而肿瘤血管的动静脉分流对HV-HATT、HV-PVTT有影响,PVSG是根据PV的强化程度和造影剂通过时间综合得到的数据,不受肝内分流影响,故与上述参数相比其敏感度和特异性更高。

总之,超声造影时间强度曲线作为一种无创、半定量的评估肝硬化的方法,具有较高的诊断效能,特别是PVSG,值得临床推广使用。

参考文献

- Do AL, Wong CR, Nguyen LH, *et al.* Hepatocellular carcinoma incidence in noncirrhotic patients with chronic hepatitis B and patients with cirrhosis of all etiologies[J]. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 2014, 48(7): 644-649
- Chen Y, Xu ZL, Kong HW, *et al.* Differences between the metabolic profiles of decompensated and compensated cirrhosis patients with Hepatitis B virus infections under high-performance liquid chromatography-mass spectrometry[J]. *Metabolomics*, 2012, 8(5): 845-853
- Kim DY, Kim SU, Ahn SH, *et al.* Usefulness of fibroScan for detection of early compensated liver cirrhosis in chronic hepatitis B[J]. *Digestive Diseases and Sciences*, 2009, 54(8): 1758-1763
- 马伟军, 董萍. 浅谈降低我国全人群乙肝发病率探讨[J]. *中国卫生检验杂志*, 2009, 19(2): 451-452
- 谭有娟, 纪冬, 牛小霞, 等. 瞬时弹性成像检测肝硬度失败的因素及分析[J]. *医学研究杂志*, 2012, 41(11): 30-33
- Asselah T, Marcellin P, Bedossa P. Improving performance of liver biopsy in fibrosis assessment[J]. *Journal of Hepatology*, 2014, 61(2): 193-195
- 陈仕祥, 胡爱荣, 何维新, 等. 肝穿刺病理学检查对肝功能正常HBV感染者诊断的临床意义[J]. *医学研究杂志*, 2011, 40(9): 113-115
- Dhanda AD, Collins PL, McCune CA. Is liver biopsy necessary in the management of alcoholic hepatitis? [J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2013, 19(44): 7825-7829
- Ishak K, Baptista A, Bianchi L, *et al.* Histological grading and staging of chronic hepatitis[J]. *J Hepatol*, 1995, 22(4): 696-699
- Crismale JF, Martel-Laferrriere V, Bichoupan K, *et al.* Diabetes mellitus and advanced liver fibrosis are risk factors for severe anaemia during telaprevir-based triple therapy [J]. *Liver International*, 2014, 23(7): 1018-1024
- Wong GLH, Chan HLY, Yu Z, *et al.* Liver fibrosis progression is uncommon in patients with inactive chronic hepatitis B: A prospective cohort study with paired transient elastography examination[J]. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2013, 28(12): 1842-1848
- Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy[J]. *N Engl J Med*, 2011, 344(8): 495-500
- Saaddeh S, Cammell G, Carey WD, *et al.* The role of liver biopsy in chronic hepatitis C[J]. *Hepatology*, 2011, 33(11): 196-200
- Hanquinet S, Rougemont AL, Courvoisier D, *et al.* Acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography for the noninvasive diagnosis of liver fibrosis in children[J]. *Pediatric Radiology*, 2013, 43(5): 545-551
- Boursier J, Isselin G, Fouchard-Hubert I, *et al.* Acoustic radiation force impulse: a new ultrasonographic technology for the widespread noninvasive diagnosis of liver fibrosis[J]. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 2010, 22(9): 1074-1084
- Kim MY, Suk KT, Baik SK, *et al.* Hepatic vein arrival time as assessed by contrast-enhanced ultrasonography is useful for the assessment of portal hypertension in compensated cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2012, 56(3): 1053-1062
- 刘冬, 王金锐, 钱林学, 等. 超声造影评价肝硬化的可行性研究[J]. *中华超声影像学杂志*, 2012, 21(3): 201-204
- Staub F, Tournoux-Facon C, Roumy J, *et al.* Liver fibrosis staging with contrast-enhanced ultrasonography: prospective multicenter study compared with METAVIR scoring[J]. *European Radiology*, 2009, 19(8): 1991-1997
- Tawada A, Maruyama H, Kamezaki H, *et al.* Magnitude of contrast-enhanced ultrasonography as a noninvasive predictor for hepatic fibrosis: comparison with liver stiffness measurement and serum-based models[J]. *Hepatology International*, 2013, 7(2): 749-757
- Zhang MB, Qu EZ, Liu JB, *et al.* Quantitative assessment of hepatic fibrosis by contrast-enhanced ultrasonography[J]. *Chinese Medical Sciences Journal*, 2011, 26(4): 208-215

(收稿日期: 2014-10-13)

(修回日期: 2014-10-31)