

超声弹性成像在肝纤维化中的应用进展



夏清蓉¹ 段星星² 综述 何静波^{1,2} 审校

肝纤维化是慢性肝病演变为肝硬化至肝癌的中间必经阶段,是疾病演变中一个连续进展的过程。早期鉴别肝脏病变的不同阶段,对病人的治疗和预后极其重要。一直以来肝活检是评价肝纤维化的金标准,但它是一项有创检查,且肝活检的次数有限,取样面窄,不足以评估整个肝脏肝纤维化的程度。据报道弹性成像取样的范围约 1 cm × 4 cm,较肝活检的取样范围约大 100 倍^[1]。且弹性成像可以取不同肝叶组织进行评估,这样更能反映整体肝脏纤维化程度。超声弹性成像经过 20 余年发展,经历了静态应力型弹性成像、一维瞬时剪切波成像与单点剪切波速度测量,到新近出现的 2D - 剪切波弹性成像几个阶段。现就不同弹性成像方法评估肝纤维化的研究进展综述如下。

一、超声弹性成像的分类及基本原理

据欧洲超声医学与生物学协会联合会 2013 年颁布的超声弹性成像指南^[2],弹性成像技术可分为准静态(压迫式)弹性成像和动态剪切波弹性成像两大类,分别反映组织的相对硬度与绝对硬度(杨氏模量)。

(一) 准静态型弹性成像

其基本原理是基于一个恒定压力作用于物体表面而引起组织的形变,通过采集施压前后组织射频回波信息,提取组织位移数据,用互相关算法,对其进行差分,得到组织应变信息^[3]。实时组织弹性成像(Real-time tissue elastographic, RTE)是基于此原理的弹性成像技术,将人体不同组织受压后产生形变的差异用不同的彩色表示出来,以色彩对不同组织的弹性进行编码,借其反映组织硬度。弹性成像的处理流程为:通过施加压力获得回波信号,对信号进行预处理及相关分析,估计组织受压后的位移/应变分布再得出结果,评价结果的价值并在系统上实时显示。弹性系数小的组织受压后位移变化较大,

显示为红色;反之,则用蓝色显示。用红色到蓝色来表示病变区组织从“软”到“硬”的变化程度,以绿色表示感兴趣区域的平均硬度。弹性图分级为 1 至 5 级,代表组织的弹性系数从小到大,亦即反映其硬度是由软到硬^[4]。新一代 RTE 技术检测心脏搏动压迫肝组织产生的形变,运用组织弥散定量分析技术对弹性图像进行分析,自动计算得到肝纤维化指数(LF index)等 11 项参数。新一代 RTE 的搜索精度较高,在一定程度上提高其信噪比。

(二) 动态剪切波弹性成像

1. 瞬时弹性成像(Transient Elastography, TE): TE 由三个关键部分组成:换能器——产生超声波并作为超声波接收器;位于换能器上发出低频震动波的探针;软件——记录并分析数据。TE 使用外部驱动器产生低频振动,频率范围约 50 ~ 500 Hz,用声成像系统采集射频数据,用收集反射回来的超声波去估算组织位移,得到剪切波在组织内的传播情况,从而评估组织硬度。因此 TE 如同于触诊,所以也被称为“触诊成像”^[5]。

2. 声辐射力脉冲弹性成像(Acoustic Radiation Force Impulse Imaging, ARFI): ARFI 是利用调制的聚焦超声波束向生物组织内发射低频声脉冲,使组织局部产生位移,然后用特定的电子系统采集生物组织内剪切波信号(位移峰值、位移恢复时间、振动传播速度等)。由于聚焦区外辐射力迅速衰减,剪切波只局限于组织内部区域,通常硬的组织会有更小的位移峰值和更大的振动传播速度,振动衰竭时间则和组织弹性有关,可以通过检测剪切波传播速度对感兴趣区的组织弹性进行模量估计^[6]。

3. 实时剪切波弹性成像(two - dimensional Shear wave Elastography, 2D - SWE): 2D - SWE 从本质上讲,它是一种横波成像,其探索力方向是垂直的^[7]。它是通过发射声辐射冲击组织施加激励,利用“马赫锥”原理在组织中产生足够强的剪切波,运用高达 20 000 帧/秒的超高速成像系统捕获、追踪剪切波,使所测剪切波速度的精确度达到 1 mm/s,聚焦在超声轴上的移动速度大于横波速度,使得位移几乎沿着整个超声轴同时进行,由此产生低帧实

时彩色编码图像^[8]。SWE 是通过分析剪切波位移来评估组织硬度的。

二、超声弹性成像在肝纤维化中的应用优势

(一) RTE 的应用

新一代 RTE 几乎没有什么限制,不受施加压力的大小和压放频率的快慢干扰,避免了检查者的主观因素影响,在很大程度上减少了误差,提高了诊断的准确度,是对传统超声弹性成像的有利补充^[9]。新的定量分析系统无需手动压缩,最大限度地减少人为错误。RTE 在肝脏上检测肝组织硬度时具有实时成像的优点,申志扬^[10]等对 120 例慢性乙肝患者及 200 例正常人对比研究,得出超声 RTE 定量分析的 LF Index 越大,患有肝纤维化的可能性越大,且它诊断肝纤维化的灵敏度、特异度及准确度都较高。裴书芳^[11]等用 RTE 对 70 例慢性乙型病毒性肝炎(乙肝)患者的肝脏纤维化程度进行评分,并与肝组织纤维化病理学分期进行对照,结果显示,RTE 诊断肝纤维化的敏感度、特异度、准确率分别为 97.73%、65.38% 和 85.71%,这均表明 RTE 为肝纤维化的诊断提供了一种新的检查方法。尽管 RTE 能有效地分辨不同硬度的物体,但所反映的并不是被测体的硬度绝对值,而是与周围组织相比较的硬度相对值,因而病灶的取样应尽量包括全部病灶组织才有更好的代表性,与周围要对比的组织不应有重叠,取样的面积也应相当且处于相同水平。

(二) TE 的应用

TE 在肝脏疾病中应用较多的,然而,不同研究者间有较大差异,在肝纤维化的最初阶段,研究者内和研究间者之间的变异系数甚至更高^[12]。TE 诊断肝硬化或重度肝纤维化与轻度肝纤维化间的准确性比诊断相邻级别(即轻度与中度或中度与重度肝纤维化之间)的准确性高^[13]。资料表明,当临床的数据对诊断肝硬化不确定时,TE 则成了一个很好的辅助诊断依据。另有研究表明,利用 TE 来诊断肝硬化有 87% 的敏感性和 91% 的特异性。TE 可以用来量化慢性乙肝或慢性丙肝的肝纤维化程度,并提供良好的诊断依据。在李岩^[14]等的研究中,应用 TE 对非酒精性脂肪肝病(NAFLD)患者与正常对照组的肝脏受控衰减系数进行检测及分析,结果表明 NAFLD 组临床资料各项数值均高于正常组,这表明 TE 是一项无创、无痛、对肝脏无损伤的评估与监测脂肪肝的量化工具。但不同人群对 TE 检查失败率存在一定影响:失败率随 BMI 升高而升高,老年人测量失败率高于年轻人,女性失败率高于男性。肋

间隙狭窄者失败率最高。TE 的最大优势在于它的快速简便,实际取样时间不到 0.1 s,且整个检查时间不到 10 min,能快速量化肝脏数据,检查结果立即显示。另外 TE 可以有效的预测肝硬化并发症,尤其是门静脉高压症。在 Robic^[15]等用 TE 对 100 名慢性肝病患者的随访追踪研究中,通过在同一时间测量肝脏硬度及肝静脉压力梯度,并随访追踪 2 年后结果表明肝脏硬度及肝静脉压力梯度在预测门脉高压症上有相同的效能,当肝脏硬度低于 21.1 kPa 时,门脉高压等并发症出现的可能性较小。

当然,TE 也有很多的局限性。因为低频弹性波不能通过液体传播,所以 TE 不能在腹水中检测。然而 FibroScan XL 探头可能克服了该局限性,它的测量可以不受腹水的影响,因为超声束产生的剪切波传播通过流体。另有研究表明,使用 TE 测量肝脏硬度,会有约 4% 得不出任何研究结果,另有 17% 的结果是不可靠的,这些均与肥胖或与研究者的经验不够有关^[1]。在肥胖患者(身体质量指数大于 30 kg/m²)中,用 M 探头测量的失败率是 29.1%,而 XL 探头的失败率仅为 6.8%^[16]。TE 值会受到组织坏死、肝外胆汁淤积、静脉淤血等影响^[17]。在抗病毒药物治疗纤维化后的评价中,迄今尚不明确,因为肝硬度减小部分是由于坏死或炎症降低引起。所以 EASL 指南不建议使用 TE 对患者进行后续治疗的追踪。

(三) ARFI 的应用

ARFI 和 TE 在对纤维化的分期中诊断作用几乎相同,但 Lupsor^[18]等发现在预测早期的慢性丙肝患者时 TE 更有优势,而在诊断肝纤维化晚期(肝硬化)时,ARFI 的性能更优越。若当肝脏组织弹性数值低于 1.03 米/秒时可以排除显著纤维化,高于 1.39 m/s 时则确认是显著纤维化,因此,用 ARFI 可以让约 38% 的患者被准确分类。而 Friedrich^[19]等发现 ARFI 对诊断中度和重度肝纤维化有良好的价值。这表明 ARFI 比 TE 可更准确的评估肝脏纤维化的程度,尤其是在评价两项相邻级别时。ARFI 的主要缺点是暂无长期随访的后续研究,这使得 ARFI 很难界定精确的临界值对病人进行规范诊疗。Cassinotto^[16]等报道称,ARFI 如 TE 一样,在肥胖患者的应用中效率不高,因此两种技术均不宜作为检查肥胖患者的首选。虽然 ARFI 可应用于有腹腔积液的患者,但 ARFI 在预测肝硬化并发症中不及 TE,目前未见显示 ARFI 能像 TE 一样有预测门静脉高压症方面的报道。以往文献研究还显示,TE、ARFI 等

弹性成像技术的影响因素较多,包括肋间隙过窄、肥胖、检测深度、检测部位、检测角度,甚至进食状态、呼吸时相等都会影响检测成功率及结果的准确性。另一项主要局限性在于这些技术都不是实时的,所以对选取的感兴趣范围不能修改,对哪里是最理想的检测区也都不得而知^[20,21]。

(四) 2D-SWE 的应用

2D-SWE 操作简便,它在测量中受干扰因素少,克服了以上两种技术的缺陷,不仅可用于有腹水及肥胖的患者,且不受气体的影响,它的敏感度和特异度均较高^[22]。与 TE 比较,2D-SWE 是一种更为可靠的评价肝纤维化程度的无创性方法,且它的准确度随着纤维化程度的进展而升高^[23]。王利慧^[24]等用 2D-SWE 对自身免疫性肝病的肝纤维化程度的研究中,肝脏硬度值与肝纤维化程度呈正相关,各肝纤维化分期的肝脏硬度值的差异有统计学意义,对中度肝纤维化、重度肝纤维化及早期肝硬化有较高的诊断标准,且肝脏硬度值与血清学指标一致。在 Zeng J^[25]等用 2D-SWE 对慢性乙型肝炎中肝纤维化的分期与检测的研究中得出 2D-SWE 在慢性乙肝患者中对肝纤维化分期具有良好的诊断率,且可以帮助排除肝纤维化和肝硬化。

三、超声弹性成像在小儿肝纤维化中的应用

超声弹性成像在成人中的应用已较多,但在儿童涉及较少,这与儿童哭闹、不合作有关。而胆道闭锁是新生儿期阻塞性黄疸最常见的病因,伴有汇管区细小胆管增生、畸形、萎缩,会导致进行性胆管破坏和肝脏纤维化^[26,27]。姜爽爽^[28]等应用 RTE 技术来评估胆道闭锁与婴儿肝炎综合征肝纤维化差异的研究中,得出二维超声在结合肝脏弹性评分,可以有效提高胆道闭锁和肝炎综合征的诊断与鉴别诊断的准确度。Shin NY^[12]等用 TE 检测胆道闭锁患儿肝纤维化,结果显示,TE 这种无创性方法对重度肝纤维化和肝硬化的诊断是有价值的,有助于在术前或肝活检之前预测胆道闭锁患儿肝纤维化情况。在沈秋龙^[29]等用 TE 对 31 例胆道闭锁患儿评估肝纤维化的研究中得出,TE 判别肝硬化的界值为 15.15 kPa,其准确性明显高于天冬氨酸氨基转移酶与血小板比值指数(APRI 指数)。从以上研究可以看出,把弹性成像应用于实际工作去评估儿童肝纤维化的程度比在成人中难度大很多,这需要研究者有更好的耐心,更多的原始数据资料以及更加成熟的弹性成像技术,才能尽量减少误差,提高研究结果的可靠性。

四、超声弹性成像的局限性

尽管随着科技的发展,弹性成像技术愈加成熟,但也避免不了一些主观或是客观的局限性,在肝脏纤维化的应用中,以下几点是值得注意的:①肝纤维化的评估分度不只有肝组织硬度这一决定因素,也受肝脏炎症坏死及胆汁淤积等其他因素的影响,所以只是测量它的组织硬度并不能完全估测肝纤维化的程度;②组织硬度的参考值因肝脏内的病因不同而不同,对于不同病因所致的肝脏慢性疾病的肝脏硬度值是否存在差异还待进一步研究;③当有静脉功能不全或是在管道系统旁采集图像操作时测出的值也是有误差的^[30];④如肝纤维化分布的面积很广,肝病变的程度不等,用弹性成像在一定的面积内测出的数据准确性也会相对降低。

五、展望

弹性成像技术,扩展了常规超声的诊断范围,弥补了其不足,为传统图像提供了补充信息,可以提高医师的诊断信心,为临床诊断疾病提供帮助,能有效降低肝脏疾病的误诊率。与血清生化指标相比,弹性成像是对肝脏物理参数的直接测量,不受肝外其他因素的干扰,与活检相比,它是一项无创性检查,且重复性好。虽然超声弹性成像尚有诸多不足之处,但相信随着弹性成像技术的发展及仪器制作工艺的改进,在肝脏中的应用将会有更好的发展。

参考文献

- 1 Castéra L, Foucher J, Bernard PH, et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13369 examinations[J]. *Hepatology*, 2010, 51(3): 828-835.
- 2 Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology[J]. *Ultraschall Med*, 2013, 34(2): 169-184.
- 3 王彬, 凌涛, 沈勇, 等. 准静态弹性成像技术检测聚焦超声致离体组织损伤[J]. *中国医学影像技术*, 2011, 27(11): 2317-2321.
- 4 冯菲, 马苏美, 姚亚宁, 等. 超声弹性成像对慢性肝炎肝纤维化诊断的研究进展[J]. *兰州大学学报(医学版)*, 2014, 40(3): 76-80.
- 5 Maurizio Soresi, Lydia Giannitrapani, Melchiorre Cervello, et al. Non invasive tools for the diagnosis of liver cirrhosis[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(48): 18131-18150.
- 6 高洋, 唐毅. 超声弹性成像诊断肝纤维化的研究进展[J]. *中国介入影像与治疗学*, 2014, 11(07): 468-470.
- 7 Sorin M Dudea, Carolina Botar-Jid. Ultrasound elastography in thyroid disease[J]. *Med Ultrason*, 2015, 17(1): 74-96.

- 8 黄浪,朱才义.实时剪切波弹性成像的临床应用进展[J].临床超声医学杂志,2013,15(7):483-485.
- 9 赵娜,申志扬,郭琦,等.早期肝纤维化的实时组织弹性成像定量分析[J].郑州大学学报,2011,46(6):935-937.
- 10 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.
- 11 裴书芳,丛淑珍,冯占武,等.实时组织弹性成像诊断肝纤维化[J].中国医学影像技术,2010,26(5):893-895.
- 12 Wong VW, Chan HL. Transient elastography [J]. Gastroenterol Hepatol, 2010, 25(11): 1726-1731.
- 13 Shin NY, Kim MJ, Lee MJ, et al. Transient elastography and sonography for prediction of liver fibrosis in infants with biliary atresia [J]. Ultrasound Med, 2014, 33(5): 853-864.
- 14 李岩,郝志华,陈春彦,等.瞬时弹性成像对非酒精性脂肪性肝病的应用价值[J].中国超声医学杂志,2014,30(5):414-418.
- 15 Robic MA, Procopet B, Métivier S, et al. Liver stiffness accurately predicts portal hypertension related complications in patients with chronic liver disease: a prospective study [J]. Hepatol, 2011, 55: 1017-1024.
- 16 Cassinotto C, Lapuyade B, Ait Ali A, et al. Liver fibrosis: noninvasive assessment with acoustic radiation force impulse elastography comparison with FibroScan M and XL probes and FibroTest in patients with chronic liver disease [J]. Radiology, 2013, 269(1): 283-292.
- 17 Ebinuma H, Saito H, Komuta M, et al. Evaluation of liver fibrosis by transient elastography using acoustic radiation force impulse; comparison with Fibroscan. [J]. Gastroenterol, 2011, 46(10): 1238-1248.
- 18 Lupsor M, Badea R, Stefanescu H, et al. Performance of a new elastographic method (ARFI technology) compared to unidimensional transient elastography in the noninvasive assessment of chronic hepatitis C [J]. Preliminary results, 2009, 18(3): 303-310.
- 19 Friedrich Rust M, Buggisch P, de Knecht RJ, et al. Acoustic radiation force impulse imaging for non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B [J]. J Viral Hepat, 2013, 20(4): 240-247.
- 20 Bota S, Sporea I, Sirli R, et al. Intra-and interoperator reproducibility of acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography-preliminary results [J]. Ultrasound Med Biol, 2012, 38(7): 1103-1108.
- 21 Frulio N, Trillaud H. Ultrasound elastography in liver [J]. Diagn Interv Imaging, 2013, 94(5): 515-534.
- 22 郑剑,刘勇,郑荣琴,等.实时二维剪切波弹性成像与实时组织弹性成像评估慢性肝病肝纤维化的比较研究[J].中华超声影像学杂志,2014,23(11):944-947.
- 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[J].中华医学超声杂志(电子版),2012,09(9):781-784.
- 24 王利慧,徐芸,孙璐璐,等.实时剪切波弹性成像诊断自身免疫性肝病肝纤维化程度[J].中华内科杂志,2013,52(7):601-603.
- 25 Zeng J, Liu GJ, Huang ZP, et al. Diagnostic accuracy of two-dimensional shear wave elastography for the non-invasive staging of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B: a cohort study with internal validation [J]. Eur J Radiol, 2014, 24(10): 2572-2581.
- 26 毛永忠,汤绍涛,阮庆兰,等.胆道闭锁肝脏组织 MMP-2、TGF- β 1 的表达及意义[J].临床小儿外科杂志,2007,6(3):6-9.
- 27 杨文萍,吴艳,张守华,等.胆道闭锁患者肝脏组织病理改变的综合评价[J].临床小儿外科杂志,2015,14(1):10-15.
- 28 姜爽,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中[J].中国超声医学杂志,2015,31(3):228-231.
- 29 沈秋龙,陈亚军,王增萌,等.瞬时弹性成像应用于胆道闭锁肝纤维化评估的研究[J].中华小儿外科杂志,2014,35(4):275-279.
- 30 D'Onofrio M, Gallotti A, Mucelli RP. Tissue quantification with acoustic radiation force impulse imaging: Measurement repeatability and normal values in the healthy liver [J]. Am J Roentgenol, 2010, 195(1): 132-136.

(收稿日期: 2015-10-20)

(本文编辑: 周小渔)

(上接第 294 页)

- hernia; logistic regression analysis-mortality and extracorporeal membrane oxygenation [J]. Radiology, 2008, 248(1): 233-239.
- 13 Hagelstein C, Zahn K, Weidner M, et al. Prenatal MR imaging of congenital diaphragmatic hernias: association of MR fetal lung volume with the need for postnatal prosthetic patch repair [J]. European Radiology, 2015, 25(1): 258-266.
- 14 Angelika D, Claudia H, A Kristina K, et al. Fetal lung volume in congenital diaphragmatic hernia: association of prenatal MR imaging findings with postnatal chronic lung disease [J]. Radiology, 2012, 266(3): 887-895.
- 15 夏波,俞钢,洪淳,等.胎儿中重度膈疝的产前诊断和生后治疗一体化管理模式[J].中华围产医学杂志,2015,18(11).

(收稿日期: 2016-01-12)

(本文编辑: 王爱莲)