

·专题·先天性胆道闭锁·

超声剪切波弹性成像技术对胆道闭锁筛查与诊断的临床价值分析

段星星 彭 娅 刘凌萍 张 杰 杨 柳 陈文娟

【摘要】 目的 初步探讨超声剪切波弹性成像 (shear wave elastography, SWE) 技术对胆道闭锁 (biliary atresia, BA) 的鉴别诊断价值。 **方法** 以2016年11月至2017年12月湖南省儿童医院收治的138例日龄90 d内、疑似胆汁淤积性肝病患儿为研究对象,采用SWE技术对患儿进行肝杨氏模量检测。根据病理诊断结果将所有患儿分为BA组与非BA组,并根据日龄分为 ≤ 30 d、31~60 d、61~90 d组。运用受试者操作特性曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC) 得到肝杨氏模量值诊断BA的曲线下面积 (area under ROC, AUROC), 并计算最佳临界值、敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值及诊断准确率。 **结果** 138例患儿中,BA组51例,非BA组87例。由ROC曲线结果得出肝杨氏模量值鉴别BA与非BA的最佳临界值为12.35 kPa, 敏感度为84.3%, 特异度为89.7%, 阳性预测值为82.7%, 阴性预测值为90.7%, 正确率为87.7%, AUROC为0.936。以12.35 kPa为最佳临界值, ≤ 30 d组、31~60 d组及61~90 d组在肝杨氏模量取最佳临界值时诊断BA的敏感性分别为65.0%、94.7%、100%, 特异性分别为97.9%、89.3%、54.5%。 **结论** 运用SWE技术检测黄疸患儿肝杨氏模量值有助于BA的鉴别诊断,且SWE对日龄30 d以上BA的诊断敏感性更高。

【关键词】 胆道闭锁; 超声检查; 弹性成像; 婴儿

Value of shear wave elastography in differentiating biliary atresia from cholestatic hepatitis in infants.

Duan Xingxing, Peng Ya, Liu Lingping, Zhang Jie, Yang Liu, Chen Wenjuan. Department of Ultrasonography, Hunan Children's Hospital, Changsha 410007, China. Corresponding author: Duan Xingxing, Email: duanxingxing.2007@163.com

【Abstract】 Objective To explore the value of shear wave elastography (SWE) in differentiating biliary atresia (BA) from cholestatic hepatitis in infants aged under 90 days. **Methods** SWE was employed for detecting hepatic Young's modulus of 138 infants aged under 90 days with suspected cholestatic hepatitis. They were classified as BA and non-BA groups by surgical or pathological standard. The sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, accuracy of different liver Young's modulus in the diagnosis of BA were calculated by receiver operating characteristic curve (ROC). **Results** Among them, 51 cases were diagnosed as BA and another 87 cases non-BA. ROC analysis showed a cutoff value of 12.35 kPa for differentiating two groups. The area under ROC (AUROC) curve was 0.936 with the values of sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and accuracy at 84.3%, 89.7%, 82.7%, 90.7% and 87.7% respectively. Using the same cutoff value of 12.35 kPa, the sensitivity for diagnosing BA was 65.0%, 94.7% and 100% in ≤ 30 , 31-60 and 61-90 day groups and the specificity 97.9%, 89.3% and 54.5% respectively. **Conclusion** Measuring hepatic stiffness in pediatric patients with jaundice by SWE is helpful to identify BA and SWE may be more sensitive for infants aged >30 days than those ≤ 30 days.

【Key words】 Biliary Atresia; Ultrasonography; Elastography; Infant

胆道闭锁 (biliary atresia, BA) 是一种可导致进

行性肝纤维化的肝胆系统疾病,该病以肝内外胆管闭塞为主要特征,患儿若得不到及时、有效的治疗,大多在2岁以内死于肝硬化或肝功能衰竭^[1]。然而,BA早期临床表现与婴儿肝炎综合征极为相似,二者的鉴别诊断较为困难。在治疗上,BA患儿几乎都需要外科治疗,而绝大多数婴儿肝炎综合征通

DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2018.11.005

基金项目:湖南省自然科学基金面上项目(编号:2017JJ2141);
湖南省卫生计生委资助课题(编号:B2017120)

作者单位:湖南省儿童医院超声科(湖南省长沙市,410007)

通讯作者:段星星,Email:duanxingxing.2007@163.com

过内科治疗即可痊愈^[2]。因此,对持续性黄疸患儿而言,尽早明确诊断对治疗方案的选择至关重要。目前,超声是 BA 最常用的无创检查手段^[3]。但对于超声表现不典型的 BA 患儿,鉴别诊断仍存在一定的困难。由于 BA 的进行性肝纤维化导致肝脏硬度值变化来鉴别 BA 可能效果更理想。本研究运用超声剪切波弹性成像(shear wave elastography, SWE)技术对疑似胆汁淤积性肝病患儿进行肝杨氏模量检测,并通过筛检试验的设计原理对检测结果的临床价值进行分析,旨在初步探讨 SWE 对 BA 的筛检意义。

材料与方法

一、临床资料

以 2016 年 11 月至 2017 年 12 月湖南省儿童医院收治的日龄 90 d 内的 138 例胆汁淤积性肝病疑似病例为研究对象,患儿日龄 5 ~ 90 d,其中男 76 例,女 62 例。所有纳入研究者均于空腹 4 h 后行肝胆超声检查,并运用 SWE 技术检测其肝杨氏模量。本研究得到湖南省儿童医院伦理协会批准(编号 HCHLL-2017-03),并获得患儿家属知情同意。

BA 的诊断以手术及病理诊断结果为金标准。排除标准:①临床资料收集不全者;②弹性图不符合 SWE 质控要求者;③合并门静脉畸形、先天性门体静脉分流、布加综合征、右心衰竭等其他影响肝脏硬度值疾病者;④拒绝签署知情同意书者;⑤失访者。

二、检查方法

仪器:东芝 Aplio 500 超声诊断仪,配备 14L5 线阵探头(频率 10 ~ 14 MHz),内置 SWE 成像软件。SWE 检查方法:患儿取仰卧位,充分暴露上腹部,声

束垂直于被检部位,在安静状态下,待呼吸平缓时启动 SWE 程序,调整取样框大小约 10 mm × 10 mm,置于右肝前叶下段距肝包膜 1 cm 处,避开胆囊及血管,采用 Elasticity 模式(弹性量程 0 ~ 70 kPa),于同一部位连续采集弹性图 5 次以上。选取 5 幅符合 SWE 质控要求的弹性图并测量肝杨氏模量值,圆形感兴趣区直径约 8 mm,取平均值进行统计。SWE 图像质量控制要求为:剪切波传播图中时间到达曲线平直、分布规则、标准差不超过均值的 10%。以上操作均由同一具有 5 年以上小儿腹部超声工作经验、接受过专门弹性成像培训,并有 3 年以上超声弹性成像经验的超声医师完成。

三、统计学处理

采用 SPSS17.0 进行统计学分析。肝杨氏模量与日龄的相关性采用 Spearman 相关分析。运用 ROC 曲线得到肝杨氏模量值诊断 BA 的曲线下面积(area under ROC, AUROC),并计算最佳临界值(cut off value)、敏感性(sensitivity)、特异性(specificity)、阳性预测值(positive predictive value, PPV)、阴性预测值(negative predictive value, NPV)及诊断准确率。无特殊说明的情况下以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、一般结果

138 例临床怀疑为胆汁淤积性肝病的患儿中,经手术及病理确诊为 BA 者 51 例为 BA 组;87 例由术中胆道造影或肝穿刺活检或内科治疗后明显好转,排除 BA 后均归为非 BA 组。87 例非 BA 组患儿最终临床诊断结果包括新生儿肝炎、婴儿肝炎综合征、巨细胞病毒感染、Citruin 蛋白缺乏症。两组患儿日龄、性别分布特征见表 1。

表 1 两组日龄及性别分布特征

Table 1 Gender and age characteristic of the two groups

组别	≤30 d			31 ~ 60 d			61 ~ 90 d		
	n	男/女	中位日龄(d)	n	男/女	中位日龄(d)	n	男/女	中位日龄(d)
BA 组	20	8/12	25	19	5/14	49	12	5/7	67
非 BA 组	48	30/18	20	28	21/7	50	11	7/4	72

二、BA 组患儿 SWE 肝脏杨氏模量值与日龄的关系

如图 1 所示,BA 组患儿肝脏杨氏模量值与日龄呈正相关($r = 0.642, P < 0.001$)。

三、不同肝杨氏模量值诊断 BA 的 ROC 曲线

ROC 曲线结果显示,肝杨氏模量诊断 BA 的 AUROC 为 0.936;最佳临界值为 12.35 kPa,敏感度为 84.3%,特异度为 89.7%,阳性预测值为 82.7%,阴性预测值为 90.7%,诊断准确率为 87.7% (图 4)。以 12.35 kPa 为临界值,分别对不同日龄患儿

进行分组筛检试验, SWE 测值 > 12.35 kPa 则判为阳性, 反之判为阴性; 再分别用公式: 敏感性 = 真阳性 / (真阳性 + 假阴性) $\times 100\%$, 特异性 = 真阴性 / (真阴性 + 假阳性) $\times 100\%$, 计算该临界值在各日龄组中判别 BA 的敏感性与特异性。结果显示, \leq

30 日龄组诊断 BA 的敏感性与特异性分别为 65.0%、97.9%; 31 ~ 60 日龄组诊断 BA 的敏感性与特异性分别为 94.7%、89.3%; 61 ~ 90 日龄组诊断 BA 的敏感性与特异性分别为 100%、54.5%。BA 组肝脏 SWE 图及肝剪切波传播图见图 3 及图 2。

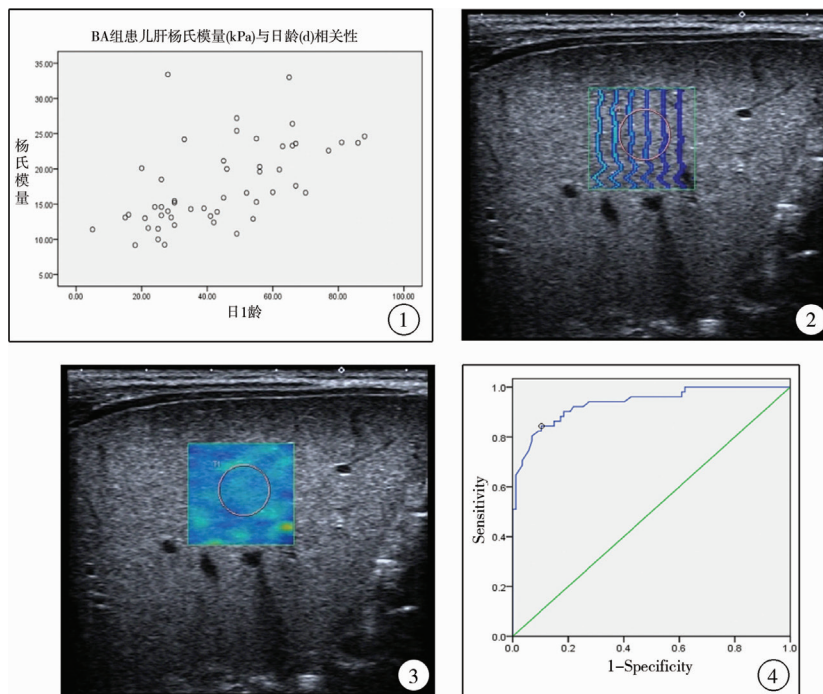


图1 BA组患儿肝杨氏模量(kPa)与日龄(d)的散点图 图2 肝杨氏模量值诊断BA的ROC曲线 图3 BA组肝剪切波传播图(取样框内时间到达曲线分布规则) 图4 BA组肝脏SWE图(感兴趣区杨氏模量为21.1 kPa, 标准差为1.5 kPa)

Fig.1 Scatter plot graph of Young's modulus value (Y) and age in days (X) of BA group Fig.2 ROC curve of Young's modulus values in diagnosing BA Fig.3 SWE map in propagation mode of BA group Fig.4 SWE map in elasticity mode of BA group

讨论

一、目前BA常用影像学诊断及新技术存在的问题

BA是婴儿期持续性梗阻性黄疸较常见的病因之一。由于BA早期可发生肝纤维化, 进一步发展可出现胆汁性肝硬化、肝功能衰竭, 严重威胁患儿生命, 因此BA的早期准确诊断极其重要。目前, 超声引导下经皮肝穿刺活检是术前诊断BA最有效的方法^[4]。但肝穿刺存在“需深度镇静下进行, 有创, 有出血和胆瘘风险”等缺点而不易被患儿家属接受。此外, 超声引导下经皮穿刺微泡胆囊造影的术前诊断准确率也较高^[5]。但同样属侵入性操作, 需要麻醉, 存在出血及胆瘘的风险, 并且声诺维之类的微泡造影剂在我国尚未被官方批准用于儿童。

BA主要超声征象包括: 肝门部三角索带征^[6,7]、胆囊形态学异常及收缩功能异常^[8]、胆总管不显示、肝门部小囊状结构^[9,10]、肝固有动脉增宽、

血流速度增快, 肝动脉分支血流直达肝包膜下^[11,12]、肝大及肝实质回声点增粗增强等。但对于处于BA早期或超声表现不典型(如三角索带征阴性, 胆囊大小正常, 胆囊形态尚规则, 肝脏实质回声点不粗糙等)的病例, 常规超声的鉴别诊断价值不够理想。此时, 运用超声弹性成像技术检测肝脏硬度变化对BA进行鉴别诊断可能更有效。

有研究显示剪切波弹性成像技术可用于BA的诊断与鉴别诊断^[2,13,14]。然而, 各研究机构使用的超声仪器、探头及弹性成像方式不同, 导致结果缺乏可比性。笔者前期研究结果亦显示剪切波弹性成像技术有助于60日龄以内BA患儿的鉴别诊断, 但其敏感性偏低(59.5%)^[15]。

二、BA患儿肝杨氏模量与日龄的相关性分析

有研究显示BA组肝杨氏模量值明显高于非BA组, 说明BA患儿肝纤维化程度增高明显^[2,15]。这主要与BA的病程及病性质有关: BA主要病理特征为肝内、肝外胆管破坏, 肝内小胆管增生, 肝细胞及毛细胆管淤胆, 汇管区进行性纤维化形成^[16],

上述病理变化过程导致肝脏硬度值增高。本研究中对 BA 患儿的肝杨氏模量值与日龄进行 Spearman 相关性分析,结果显示,BA 肝杨氏模量值与患儿日龄成正相关,结果与文献报道相似^[2,14]。

三、SWE 技术诊断 BA 的效能分析

肝杨氏模量值诊断 BA 的 AUROC 为 0.936,最佳临界点为 12.35 kPa,其灵敏度为 84.3%,特异度为 89.7%,诊断准确率为 87.7%,说明肝杨氏模量值对 BA 的早期诊断及鉴别诊断有较大帮助,与以往研究结果相似^[2,13,14]。由于 BA 总体呈进行性发展,为避免延误病情,应尽早发现病变,减少漏诊。本资料中以 12.35 kPa 为最佳临界值,在疑似病例 ≤ 30 d、31~60 d 及 61~90 d 组中诊断 BA 的敏感性分别为 65.0%、94.7%、100%,特异性分别为 97.9%、89.3%、54.5%,说明 SWE 能更敏感地在早期筛检出日龄 30 d 以上的 BA 患儿。Zhou 等^[14]运用 AixPlorer 超声仪对 172 例年龄不超过 5 个月的 BA 及非 BA 患儿进行检测,结果显示 BA 组与非 BA 组中鉴别诊断的最佳临界值为 10.2 kPa, AUROC 为 0.790,敏感性与特异性分别为 81.4%、66.7%,该研究者认为 SWE 对 60 日龄以上的 BA 患儿有更好的诊断价值。但本研究结果与之不同,可能原因如下:首先,所采用的超声仪器品牌不同,其 SWE 成像及运算方法也有所不同^[17,18];其次,纳入研究对象的年龄及样本量大小也可能对研究结果造成影响。

四、局限性

本研究为单中心研究,样本量相对较小。其次,由于部分患儿超声诊断及 SWE 检查时间与手术时间相距太远,而肝杨氏模量值与日龄呈正相关,且肝纤维化程度与其病程亦呈正相关,因此,文中没有对肝杨氏模量值与肝纤维化分级进行相关性分析。下一步可考虑收集 BA 患儿术前 3 d 的肝杨氏模量值,并分析其与肝纤维化程度的关系,以剔除混杂因素的影响。

总之,运用 SWE 技术检测黄疸患儿肝杨氏模量值有助于 BA 的鉴别诊断,且 SWE 对日龄 30 d 以上 BA 患儿诊断敏感性相对更高。

参考文献

- 1 张震,李龙,乔国梁,等. BAKasai 术后生存率及条件生存率分析[J]. 临床小儿外科杂志,2015,14(1):25-28. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2015.01.007.
Zhang Z, Li L, Qiao GL, et al. The postoperative survival rate and the condition of survival analysis of Kasai operation for biliary atresia[J]. J Clin Ped Sur, 2015, 14(1):25-28. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2015.01.007.
- 2 Wang X, Qian L, Jia L, et al. Utility of Shear Wave Elastography for Differentiating Biliary Atresia From Infantile Hepatitis Syndrome[J]. J Ultrasound Med, 2016, 35(7):1475-1479. DOI:10.7863/ultra.15.08031.
- 3 陈功,郑珊.《中国大陆地区 BA 诊断及治疗(专家共识)》解读[J]. 中华小儿外科杂志,2014,35(4):311-314. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2014.04.017.
Chen G, Zheng S. Interpretation of the Diagnosis and treatment of biliary atresia in mainland China (expert consensus)[J]. Chin J Pediatr Surg, 2014, 35(4):311-314. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2014.04.017.
- 4 Yang JG, Ma DQ, Peng Y, et al. Comparison of different diagnostic methods for differentiating biliary atresia from idiopathic neonatal hepatitis[J]. Clin Imaging, 2009, 33(6):439-446. DOI:10.1016/j.clinimag.2009.01.003.
- 5 Zhou LY, Chen SL, Chen HD, et al. Percutaneous US-guided Cholecystocholangiography with Microbubbles for Assessment of Infants with US Findings Equivocal for Biliary Atresia and Gallbladder Longer than 1.5 cm: A Pilot Study[J]. Radiology, 2018, 286(3):1033-1039. DOI:10.1148/radiol.2017170173.
- 6 Hwang SM, Jeon TY, Yoo SY, et al. Early US findings of biliary atresia in infants younger than 30 days[J]. Eur Radiol, 2018, 28(4):1771-1777. DOI:10.1007/s00330-017-5092-5.
- 7 段星星,陈文娟,何静波,等.高频彩色多普勒超声对3个月以内婴儿 BA 的诊断价值[J]. 临床小儿外科杂志,2013,12(5):410-413. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2013.05.020.
Duan XX, Chen WJ, He JB, et al. The value of high frequency color Doppler ultrasound in the diagnosis of biliary atresia in infants less than 3 months[J]. J Clin Ped Sur, 2013, 12(5):410-413. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2013.05.020.
- 8 王晓曼,贾立群. BA 的超声诊断[J]. 放射学实践,2011,26(2):220-222.
Wang XM, Jia LQ. Ultrasound diagnosis of biliary atresia[J]. Radio Practice, 2011, 26(2):220-222.
- 9 Humphrey TM, Stringer MD. Biliary atresia: US diagnosis[J]. Radiology, 2007, 244(3):845-851. DOI:10.1148/radiol.2443061051.
- 10 Koob M, Pariente D, Habes D, et al. The porta hepatis microcyst: an additional sonographic sign for the diagnosis of biliary atresia[J]. Eur Radiol, 2017, 27(5):1812-1821. DOI:10.1007/s00330-016-4546-5.

- 11 Kim WS, Cheon JE, Youn BJ, et al. Hepatic arterial diameter measured with US: adjunct for US diagnosis of biliary atresia[J]. Radiology, 2007, 245(2): 549-555. DOI: 10.1148/radiol.2452061093.
- 12 El-Guindi MA, Sira MM, Konsowa HA, et al. Value of hepatic subcapsular flow by color Doppler ultrasonography in the diagnosis of biliary atresia[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2013, 28(5): 867-872. DOI: 10.1111/jgh.12151.
- 13 张鑫鑫, 鞠浩, 李士星, 等. BA 肝脏超声实时剪切波弹性改变初步探讨[J]. 中国临床医学影像杂志, 2016, 27(7): 478-481.
Zhang XX, Ju H, Li SX, et al. Preliminary research on the elastic changes in the liver of biliary atresia measured by ultrasonic real time shear wave elasticity[J]. J Chin Clin Med Imaging, 2016, 27(7): 478-481.
- 14 Zhou LY, Jiang H, Shan QY, et al. Liver stiffness measurements with supersonic shear wave elastography in the diagnosis of biliary atresia: a comparative study with grey-scale US[J]. Eur Radiol, 2017, 27(8): 3474-3484. DOI: 10.1007/s00330-016-4710-y.
- 15 段星星, 姚桃月, 彭娅, 等. 实时剪切波弹性成像对婴儿 BA 的鉴别诊断价值[J]. 中华超声影像学杂志, 2018, 27(2): 151-154. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4477.2018.02.012.
Duan XX, Yao TY, Peng Y, et al. Value of real time shear wave elastography in the antidiastole of biliary atresia in infants[J]. Chinese journal of ultrasonography, 2018, 27(2): 151-154. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4477.2018.02.012.
- 16 Zhang S, Wu Y, Liu Z, et al. Hepatic pathology of biliary atresia: A new comprehensive evaluation method using liver biopsy[J]. Turk J Gastroenterol, 2016, 27(3): 257-263. DOI: 10.5152/tjg.2016.15316.
- 17 Barr RG, Ferraioli G, Palmeri ML, et al. Elastography Assessment of Liver Fibrosis: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement [J]. Radiology, 2015, 276(3): 845-861. DOI: 10.1148/radiol.2015150619.
- 18 Dillman JR, Chen S, Davenport MS, et al. Superficial ultrasound shear wave speed measurements in soft and hard elasticity phantoms: repeatability and reproducibility using two ultrasound systems[J]. Pediatr Radiol, 2015, 45(3): 376-385. DOI: 10.1007/s00247-014-3150-6.

(收稿日期: 2018-04-18)

本文引用格式: 段星星, 彭娅, 刘凌萍, 等. 超声剪切波弹性成像技术对胆道闭锁筛查与诊断的临床价值分析[J]. 临床小儿外科杂志, 2018, 17(11): 821-825. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2018.11.005.

Citing this article as: Duan XX, Peng Y, Liu LP, et al. Value of shear wave elastography in differentiating biliary atresia from cholestatic hepatitis in infants[J]. J Clin Ped Sur, 2018, 17(11): 821-825. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2018.11.005.

· 三言两语 ·

儿科临床医学模式变革

①经验医学: 人们认识自然总是由零散的直接经验或大多数人的经验开始。有些人总结了一些治病经验, 群众有病就找他, 这就是原始医生和原始临床医学模式。在那个时代为了加强群众的信任, 常常寄托于神或授之以某些权威。与我国的“神农、扁鹊”时代较类似(可称神权医学, 霸权医学)。②实验医学: 迷信逐渐被否定, 人们的认识要求实验来证实。首先是大样本统计推理。我国医学从“张仲景到李时珍”, 奠定了现代中医临床医学模式的基础(医生根据大多数人的多年经验推理去做诊断与治疗, 称为预测医学)。西方文艺复兴时代, 允许尸体解剖和动物实验, 发展了解剖麻醉与无菌, 使现代西医迅速进步。至20世纪, 西医外科连心脏与肺都能切换一套。然而动物和死人不可能和活人生病一样, 实验医学的大样本统计也好, 动物实验数据也好, 都不可能和现实病人变化完全符合。③人文医学: 20世纪中叶强调病人的现时因素, 人们提出个体医学(personalization)和参与医学(participation)。加上早期形成的预测医学(prediction)与预防医学(prevention), 称为4P医学。规定病人有知情权与参与权。总称为“人文医学”, 把原来的实验医学称为“生物医学”。

(张金哲)