

声学密度定量技术对脂肪肝变性程度的分析

沈卫东, 邹大中, 刘鹏飞, 陈宏林

沈卫东, 刘鹏飞, 东南大学附属江阴医院消化内科 江苏省江阴市 214400

邹大中, 东南大学附属江阴医院B超室 江苏省江阴市 214400

陈宏林, 南通大学护理学院 江苏省南通市 226001

江阴市科委资助项目, No. 2007-61

作者贡献分布: 此课题由沈卫东设计; 研究过程由沈卫东、邹大中、刘鹏飞与陈宏林操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由陈宏林提供; 数据分析由沈卫东与陈宏林完成; 论文写作由沈卫东完成。

通讯作者: 沈卫东, 214400, 江苏省江阴市寿山路163号, 东南大学附属江阴医院消化内科. shenwd2003@yahoo.com.cn
电话: 0510-86879101

收稿日期: 2008-07-15 修回日期: 2008-08-23

接受日期: 2008-08-26 在线出版日期: 2008-10-08

Acquisition densitometry for fatty liver grading

Wei-Dong Shen, Da-Zhong Zou, Peng-Fei Liu, Hong-Ling Chen

Wei-Dong Shen, Peng-Fei Liu, Department of Digestive Diseases, Affiliated Jiangyin Hospital of Southeast University, Jiangyin 214400, Jiangsu Province, China

Da-Zhong Zou, Department of Ultrasonography, Affiliated Jiangyin Hospital of Southeast University, Jiangsu 214400, China

Hong-Ling Chen, School of Nursing, Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Supported by: the Foundation of Jiangyin Committee of Science and Technology, No. 2007-61

Correspondence to: Wei-Dong Shen, Department of Digestive Diseases, Affiliated Jiangyin Hospital of Southeast University, 163 Shoushan Street, Jiangyin 214400, Jiangsu Province, China. shenwd2003@yahoo.com.cn

Received: 2008-07-15 Revised: 2008-08-23

Accepted: 2008-08-26 Published online: 2008-10-08

Abstract

AIM: To explore role of acquisition densitometry in determining fatty liver degeneration as well as its relationship with clinical indicators.

METHODS: Rabbit models and patients with various degrees of hepatic steatosis were measured by IBS (integrated backscatter), and its correlation to indicators regarding their weight, blood glucose, cholesterol, blood lipid, liver function and the blood flow velocity of hepatic veins and portal vein were compared and analyzed.

RESULTS: For experimental animals, hepatic

AII and PPI were associated with aggravated hepatic steatosis. AII increased gradually in the near areas of rabbit liver with progressed hepatic steatosis ($P < 0.05$), but no obvious difference of AII was detected between the middle and far area of liver. PPI of the mild fatty liver in the near and far area were higher than the control group (1.95 ± 0.68 dB, 1.95 ± 0.68 dB vs 1.65 ± 0.50 dB, both $P < 0.05$). But there were no significant differences in PPI among the mild fatty liver, severe fatty liver and the control group. The coincidence rate of fatty liver diagnosis by ultrasonography and pathology was 89%. For the clinical research, severity grade of fatty liver was correlated to the cholesterol level and blood lipid ($P < 0.05$). And severe fatty liver was correlated to liver function and to maximum blood flow velocity of hepatic veins and portal vein ($P < 0.05$), but no correlation was detected between mild to moderate fatty liver and the liver function ($P > 0.05$).

CONCLUSION: IBS by ultrasonography in combination with liver function and bloodstream detection can reflect the grade of hepatic steatosis and serve as a reliable non-invasive tool for diagnosing fatty liver diseases.

Key Words: Fatty liver; Quantitative analysis; Integrated backscatter

Shen WD, Zou DZ, Liu PF, Chen HL. Acquisition densitometry for fatty liver grading. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(28): 3211-3214

摘要

目的: 探讨声学密度定量技术对脂肪肝变性程度分析及与临床指标的关系。

方法: 运用声学密度定量技术(肝超声背向散射积分)检测家兔及脂肪肝患者的严重程度, 并探讨与体质量、血糖、血脂、胆固醇、肝功能及肝静脉、门静脉最大血流之间的关系。

结果: 动物实验部分: 脂肪肝家兔图像平均强度(AII)和峰-峰强度(PPI)高于正常肝, 并随病变程度加重而变化。肝近场AII值均呈递增趋

■背景资料

脂肪肝发病率日趋上升, 对脂肪肝的定量诊断, 有助于判断脂肪肝的严重程度、评价治疗效果和预后。本研究主要探讨彩色多普勒超声下肝脏脂肪变性定量分析的研究, 并研究其与临床指标、肝静脉、门静脉最大血流的关系。

■同行评议者

王小众, 教授, 福建医科大学附属协和医院消化内科

■研发前沿

对于脂肪肝的诊断,目前主要依靠B超、CT及MRI等影像学检查。肝组织活检,创伤大,患者一般不能接受,临床难以普及。对脂肪肝的严重程度,即肝内脂肪定量分析尚缺乏有效的方法。

势($P<0.05$),中场、远场相比无明显差异;中度脂肪肝近、远区PPI显著高于正常对照组(1.95 ± 0.68 dB, 1.95 ± 0.68 dB vs 1.65 ± 0.50 dB, 均 $P<0.05$),而轻度与重度脂肪肝PPI与正常组相比无明显差异。超声诊断与病理组织学诊断符合率为89%。临床研究部分:脂肪肝的严重程度与血脂水平以及胆固醇等相关($P<0.05$);同时,重度脂肪肝还与肝功能、肝静脉、门静脉最大血流相关有关($P<0.05$),但轻中度脂肪肝未发现与肝功能水平有明显相关性。

结论:声学密度定量技术联合检测肝功能及肝脏血流可以判断脂肪肝病变程度。

关键词:脂肪肝;定量分析;背向散射积分

沈卫东, 邹大中, 刘鹏飞, 陈宏林. 声学密度定量技术对脂肪肝变性程度的分析. 世界华人消化杂志 2008; 16(28): 3211-3214
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/3211.asp>

0 引言

肝活检组织学检查是确诊脂肪肝的金标准,但由于易致内脏出血、胆漏而很难推广。B超、CT检查对脂肪肝的诊断具有重复性好,灵敏度高的特点,目前国内外都通过B超或CT进行脂肪肝的流行病学调查^[1],但对脂肪肝的严重程度,即肝内脂肪定量分析尚缺乏有效的方法。本研究主要探讨彩色多普勒超声下肝脏脂肪变性定量分析的研究,并研究其与临床指标、肝静脉、门静脉最大血流的关系,对判断脂肪肝的严重程度、评价治疗效果和预后提供依据。

1 材料和方法

1.1 材料 健康家兔45只,体质量2.5-3.0 kg,雌雄各半,购自南通大学动物实验中心。本院门诊体检发现的脂肪肝患者,共100例;正常对照20例。同时,收集其身高、体质量、腰围、年龄、性别等一般资料,并收集患者体检的肝功能、血糖、血脂、胆固醇等结果。本研究使用的B超仪为HP5000型多普勒超声诊断仪。

1.2 方法

1.2.1 脂肪肝动物模型的建立:将兔随机平均分成5组。第1组为对照组,2、3、4、5组是实验组。实验组以含5%脂肪的混合基础饲料(95%的基础饲料+5%的猪油)分别喂养1、2、3、4 wk,自由饮用清水。喂养期间,每周第1天插胃管灌注50 mL/L CCl₄石蜡油溶液5 mL, ig后,兔进食很少,

为保证其存活,添加少量菜叶喂养。

1.2.2 家兔脂肪肝的检测:采用HP5000型多普勒超声诊断仪,配备声学密度(AD)AD-IBS软件,探头频率2-4 MHz。家兔胸腹部脱毛,超声观察肝后调至AD-IBS状态,ROI取样,20×20像素圆形取样框,系统增益设置为55,侧向增益补偿(LGC)曲线设置前后一致,调整时间增益补偿(TGC)曲线得到良好的IBS二维图像,取样区分别固定于距肝右叶表面1.5-2.0 cm(近场)、2.5-3.0 cm(中场)和3.5-4.0 cm(远场),每个部位取样3次,描记IBS曲线并记录测定数值,包括峰-峰强度(peak-to-peak intensity, PPI)、图像平均强度(average image intensity, AII)。检测完毕后取样家兔血清标本,测定其体质量、肝功能、血脂、胆固醇水平。实验组同步进行超声检测及肝穿刺组织学活检。

1.2.3 家兔脂肪肝的病理检测:对造模成功后的家兔,在完成超声检测后,经耳缘静脉注入空气处死。开腹,迅速取出肝脏,用生理盐水清洗,称重,每只兔取肝组织2块,大小约1 cm×1 cm×1 cm,在-18℃下进行冰冻切片,切片厚度为9 μm,对切片行进行苏丹IV脂肪染色、HE染色和Masson's三色染色。光学显微镜下,按病理学对脂肪肝的分级标准(脂滴占切片面积小于1/3为轻度脂肪肝,1/3-2/3为中度,大于2/3为重度),对实验组的脂肪肝情况进行分度。

1.2.4 脂肪肝患者的检测:将肝右叶按深度不同分为近、中、远场三等份,距肝表面2-3 cm、5-6 cm、8-9 cm分别作为近、中、远场的代表深度。被检者左侧卧位,行肋缘下右肝斜切面检查,系统增益设置为55,同时检测患者门静脉、肝左、中、右静脉最大血流速度。余检测方法及指标同家兔检测类似。同时患者空腹检测肝功能、空腹血糖、血脂、胆固醇。

统计学处理 IBS值标化:采用TGC对所测得的IBS值进行标化。将实验采用的所有TGC值合计并计算均值,标化IBS = 实测IBS×TGC均值/自身(所在深度)TGC值。从而减小TGC调整对图像的影响;所有数据均以mean±SD表示,采用SPSS11.5统计软件进行 χ^2 检验、确切概率法、方差分析和相关回归分析, $P<0.05$ 为有显著性差异。

2 结果

2.1 动物实验部分 家兔脂肪肝模型基本成功,有2只家兔分别在喂养第25、27天死亡。家兔肝病

■相关报道

Hill *et al*对正常肝组织、脂肪肝、肝硬化等标本进行测量,显示单位面积散射与脂肪含量正相关。南月希 *et al*对家兔研究也表明,超声IBS值与散射信号衰减比率可反映肝的脂肪积累和炎症病变程度。

表 1 不同程度脂肪肝AII值比较 (dB)

分组	<i>n</i>	近场	中场	远场
正常组	9	23.35 ± 1.68	24.45 ± 1.38	24.55 ± 1.68
轻度脂肪肝	9	27.33 ± 1.75 ^a	24.35 ± 1.78	23.15 ± 1.68
中度脂肪肝	16	28.85 ± 2.38 ^a	24.85 ± 1.69	24.68 ± 1.68
重度脂肪肝	9	31.35 ± 1.59 ^a	25.26 ± 2.08	24.33 ± 1.68

^a*P*<0.05 vs 正常组.

表 2 不同程度脂肪肝血脂、总胆固醇、ALT、AST (mean ± SD)

分组	<i>n</i>	血脂(mmol/L)	总胆固醇(mmol/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)
正常组	20	1.14 ± 0.32	0.85 ± 0.35	46.3 ± 10.1	38.5 ± 10.6
轻度脂肪肝	30	1.89 ± 0.42	1.96 ± 0.45	49.7 ± 5.15	56.2 ± 11.1
中度脂肪肝	40	3.41 ± 0.54 ^a	11.56 ± 1.69 ^a	67.2 ± 10.3	81.5 ± 10.5
重度脂肪肝	30	6.32 ± 0.72 ^a	18.54 ± 2.78 ^a	98.3 ± 12.1 ^a	105.4 ± 13.1 ^a

^a*P*<0.05 vs 正常组.

表 3 不同程度脂肪肝肝左、中、右静脉及门静脉最大血流速度关系比较 (cm/s)

分组	<i>n</i>	肝左静脉	肝中静脉	肝右静脉	门静脉
正常	20	16.35 ± 1.42	15.18 ± 1.51	13.54 ± 3.12	18.21 ± 1.86
轻度	30	16.68 ± 3.52	15.98 ± 4.32	13.81 ± 3.54	18.51 ± 2.95
中度	40	13.95 ± 4.15	14.21 ± 1.69	13.15 ± 2.13	14.38 ± 3.75 ^a
重度	30	12.53 ± 3.18 ^a	13.35 ± 2.47 ^a	12.58 ± 1.65 ^a	10.16 ± 1.32 ^a

^a*P*<0.05 vs 正常组.

理检查结果示, 轻、中、重度脂肪肝模型数依次为: 9、16、9只. 正常对照组家兔肝组织结构较均匀, 脂肪肝家兔AII和PPI高于正常肝, 并随病变程度加重而变化. 其中肝近场AII值均呈递增趋势(*P*<0.05), 其递增比例分别约为: 10-20%, 20-30%, 30-40%(表1); 而中场、远场相比无明显差异(*P*>0.05). 而中度脂肪肝近、远区PPI分别为1.95±0.68 dB、1.95±0.68 dB, 显著高于正常对照组PPI(1.65±0.50 dB, *P*<0.05), 而轻度与重度脂肪肝PPI与正常组相比无明显差异. 超声诊断与病理组织学诊断符合率为89%.

2.2 临床研究部分 本研究入选的100例脂肪肝患者中, 正常健康对照20例, 平均AII值为22.15 ± 1.45 dB. 以正常组AII值为参考, AII值增高10-20%为轻度, 20-30%为中度, 30-40%为重度. 结果发现, 轻度脂肪肝患者30例, 中度40例, 重度30例, 且脂肪肝的严重程度与血脂水平以及胆固醇等相关(*P*<0.05); 同时, 重度脂肪肝还与肝功能水平有关(*P*<0.05), 但轻中度脂肪肝未发

现与肝功能水平有明显相关性(表2).

2.3 与肝左、中、右静脉及门静脉最大血流(cm/s)的关系 随着脂肪肝程度的加重, 肝左、中、右静脉及门静脉最大血流逐渐下降, 其中, 重度脂肪肝的肝静脉及门静脉与正常组相比显著下降(*P*<0.05, 表3).

3 讨论

脂肪肝是由多种疾病引起的肝内脂肪蓄积过多的一种病理状态, 病变主体在肝小叶, 以肝细胞弥漫性脂肪变性为主的临床病理综合征. 一般来讲, 当肝内脂质含量超过肝脏湿重的5%, 或组织切片光镜下每单位面积见1/3以上肝细胞有脂滴存在时, 称为脂肪肝^[1-3].

本研究使用声学密度定量技术即通过测定超声背向散射积分(IFS)的方法来判断脂肪肝的严重程度. 其原理是: 背向散射信号产生的基础为组织中的细微结构, 当病变时由于组织结构的变化, 如积累的脂质、炎症细胞浸润、增生

■创新盘点

本研究通过超声下联合检测IBS值AII、PPI及肝静脉、门静脉最大血流, 并研究病理检测与超声诊断的符合率, 为定量诊断脂肪肝提供依据.

■应用要点

超声下AD技术测量IBS值、肝静脉及门静脉最大血流速度可用于脂肪肝的定量诊断, 为无创性诊断脂肪肝的病变程度、治疗评价提供了一种途径.

■同行评价

本研究对脂肪肝的临床诊断可能具有一定帮助,学术价值一般。

的纤维组织等均可导致IBS发生改变,IBS能客观反应肝微细结构的均匀性。轻度脂肪肝细胞内脂滴较小、数量少,散射体的浓度、大小、排列方式等变化均不明显,肝脏IBS无明显变化;随着肝细胞内脂肪含量的增多,肝细胞形态发生改变,并发生变性、坏死,间质内炎细胞浸润、纤维组织增生等,均可导致散射体浓度、大小、排列方式改变,散射体与周围组织声阻抗差发生变化,致使IBS值增高^[4-5]。国外有学者对正常肝组织、脂肪肝、肝硬化等标本进行测量,显示单位面积散射与脂肪含量正相关^[6]。

本研究结果显示,随脂肪肝程度的加重,AII值呈现递增趋势,表明AII可以作为判定脂肪肝程度的指标,但以近场的差异更为明显,其中场、远场差异无统计学差异。其可能的机制为:随深度加大,由于大量散射粒子导致部分超声波被散射而不能沿原来方向前进,信号发生衰减,抵消了因散射体浓度增大而引起的信号增强效应。脂肪肝轻、重度程度不同,因此,根据脂肪肝超声下AII衰减比率不同,特别是近场AII值,可判断肝脂肪病变程度。以正常组AII值为参考,AII值增高10%-20%为轻度,20%-30%为中度,30%-40%为重度,IBS与病理组织学诊断符合率高达89%,为临床无创性诊断脂肪肝提供了客观依据。同时,本研究也发现,正常家兔肝不同部位PPI非常接近,脂肪肝PPI高于正常对照组,中度脂肪肝肝左叶近、远区与对照组间差异有显著性意义($P<0.05$),提示PPI为反映脂肪肝的病变程度。轻、重度脂肪肝PPI高于正常对照组,但差异无显著性意义,提示PPI值可能与肝组织均匀程度更为有关。

本研究表明,无论是家兔还是患者,脂肪肝的严重程度,与体质量指数、血脂水平、胆固醇相关。大多数脂肪肝患者都有不同程度的总胆固醇和甘油三酯升高,特别在重度脂肪肝患者其升高比例比较明显,还可伴有轻度的谷丙转氨酶升高,与其他学者研究结果相似^[7-9]。这可能是因为脂类在肝脏代谢障碍,肝内甘油三酯堆积,肝细胞肿胀变性,受损,血脂升高,肝功能出现异常。但

是,本研究也发现,一部分轻、中度脂肪肝患者的血脂及肝功能正常,这可能意味着高血脂是诱发脂肪肝的因素之一,当肝功能出现异常时,可能为脂肪肝程度在发展和加重。

本研究结果也表明,重度脂肪肝患者的肝左、中、右静脉及门静脉血流速度明显低于正常及轻度脂肪肝患者,与国内学者相关研究相似^[10]。这可能与随着脂肪肝程度的加重,肝细胞内脂肪颗粒过度增加,使肝细胞肿胀、变性,肝窦受压,造成入肝血流受阻,门脉压力增加,从而导致门脉血流速度减慢。同样,肝细胞的肿胀,也可导致肝静脉变细、狭窄,随着时间延长,肝内纤维结缔组织增加,肝静脉顺应性降低,致使肝静脉血流速度减慢。

总之,超声下AD技术测量IBS值、肝静脉及门静脉最大血流速度可用于脂肪肝的定量诊断,且与肝细胞的病理诊断符合率较高,并与临床指标如体质量指数、血脂、血胆固醇等相关,为无创性诊断脂肪肝的病变程度、治疗评价提供了一种途径。

4 参考文献

- 1 Adams LA, Talwalkar JA. Diagnostic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40 Suppl 1: S34-S38
- 2 王吉耀. 脂肪肝临床流行病学. *中华肝脏病杂志* 2000; 8: 115-116
- 3 Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116: 1413-1419
- 4 南月敏, 姚希贤, 马洪骏, 王莹, 杨林, 李凤林, 李亚. 联用高营养及酒精致家兔脂肪肝模型的病理组织学研究. *苏州大学学报(医学版)* 2003; 23: 643-648
- 5 臧福波, 高晓军. 正常成人肝脏超声背向散射积分的测定. *中华超声影像学杂志* 2001; 10: 328-330
- 6 Hill CR, Rivens I, Vaughan MG, ter Haar GR. Lesion development in focused ultrasound surgery: a general model. *Ultrasound Med Biol* 1994; 20: 259-269
- 7 潘红伟, 吕朝晖. 脂肪肝患者的超声与实验室诊断结果分析. *河南科技大学学报(医学版)* 2004; 22: 131-132
- 8 姚希贤, 南月敏, 王莹, 李凤林, 郭瑞军. 高脂高糖、饮酒建立家兔脂肪肝模型及超声量化诊断. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 1481-1486
- 9 陆元善. 脂肪性肝病的实验室诊断. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 2116-2122
- 10 郝丽宁, 刘国栋. 彩超对肝脏弥漫性病变肝静脉门静脉血流检测意义. *中国超声诊断杂志* 2002; 3: 263-264

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕