

超声造影在评估肝纤维化程度分级中的临床价值

王刚, 刘健

■背景资料

肝纤维化是指由各种致病因子所致肝内结缔组织异常增生, 导致肝内弥漫性细胞外基质过度沉淀的病理过程, 是各种慢性肝病向肝硬化进展的一中间阶段。通过采用抗纤维化治疗包括消除病因、加速降解过程或诱导星状细胞凋亡等都有可能使肝纤维化逆转。所以对肝纤维化作出早期诊断并动态监测其变化对于慢性肝病的治疗及预后有着重要的意义。

■同行评议者

徐辉雄, 教授, 同济大学附属第十人民医院超声科

王刚, 刘健, 医学影像四川省重点实验室 川北医学院附属医院超声科 四川省南充市 637000

作者贡献分布: 本文由王刚收集资料并完成论文写作, 由刘健设计修改。

通讯作者: 刘健, 副教授, 副主任医师, 硕士生导师, 637000, 四川省南充市顺庆区文化路65号, 川北医学院附属医院超声科。liujiansh@126.com

收稿日期: 2011-08-19 修回日期: 2011-10-07

接受日期: 2011-10-12 在线出版日期: 2011-11-08

Clinical value of contrast-enhanced ultrasound in assessing the degree of hepatic fibrosis

Gang Wang, Jian Liu

Gang Wang, Jian Liu, Key Laboratory of Medical Imaging of Sichuan Province, Department of Ultrasound, North Sichuan Medical College, Nanchong 637007, Sichuan Province, China

Correspondence to: Jian Liu, Associate Professor, Department of Ultrasound, North Sichuan Medical College, Nanchong 637007, Sichuan Province, China. liujiansh@126.com

Received: 2011-08-19 Revised: 2011-10-07

Accepted: 2011-10-12 Published online: 2011-11-08

Abstract

AIM: To evaluate the clinical value of contrast-enhanced ultrasonography (CEUS) in assessing the degree of liver fibrosis.

METHODS: Seventy patients with chronic hepatitis and 20 healthy controls were included in the study. According to the Scheuer scoring system for staging liver fibrosis, 70 patients were divided into mild fibrosis group ($n = 15$), moderate fibrosis group ($n = 29$) and cirrhosis group ($n = 26$). In pulse-inversion mode, the ultrasound contrast agent (SonoVue 2.4 mL) was injected intravenously. The contrast-enhanced ultrasound dynamic images at 90 s were acquired for offline analysis. The arrival time of the contrast material in the hepatic artery (HA), portal vein (PV) and hepatic vein (HV) and peak time in the liver parenchyma were recorded. Intrahepatic transit time was calculated as the differences in the arrival time between the hepatic artery and hepatic vein (HA-HVTT), between the PV and

HV (PV-HVTT), and between the PA and HV (PA-HVTT). All the parameters were compared among different groups of patients.

RESULTS: In the mild fibrosis group, the arrival time in the hepatic vein ($28.63 \text{ s} \pm 3.14 \text{ s}$) was longer than in the control group ($28.63 \text{ s} \pm 3.14 \text{ s}$ vs $26.27 \text{ s} \pm 1.74 \text{ s}$, $P > 0.05$) though there was no significant difference between the two groups. The arrival time in the hepatic vein in the moderate fibrosis group ($23.11 \text{ s} \pm 1.34 \text{ s}$) and cirrhosis group ($20.56 \text{ s} \pm 3.37 \text{ s}$) were significantly shorter than that in the mild fibrosis group and control group (both $P < 0.05$). The peak time in the liver parenchyma in the moderate fibrosis and cirrhosis groups showed a later onset than that in the control group ($40.53 \text{ s} \pm 4.63 \text{ s}$, $46.78 \text{ s} \pm 5.56 \text{ s}$ vs $34.13 \text{ s} \pm 2.76 \text{ s}$, both $P < 0.05$). Although no statistical significant differences in HA-HVTT, PV-HVTT and PA-HVTT were observed among the three groups, they decreased with the aggravation of liver fibrosis in the moderate fibrosis and cirrhosis groups (all $P < 0.05$). Intrahepatic transit times (HA-HVTT, PV-HVTT and PA-HVTT) correlated negatively with the severity of fibrosis.

CONCLUSION: Contrast-enhanced ultrasound can be used to quantitatively judge the severity of liver fibrosis.

Key Words: Contrast-enhanced ultrasound; Liver fibrosis; Cirrhosis; SonoVue

Wang G, Liu J. Clinical value of contrast-enhanced ultrasound in assessing the degree of hepatic fibrosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(31): 3250-3254

摘要

目的: 探讨超声造影在评估肝纤维化程度分级中的临床价值。

方法: 选择70例慢性乙肝患者及健康对照组20例, 肝纤维化病理诊断标准采用Scheuer方案, 按肝纤维化程度不同分4组: 轻度肝纤维化组($n = 15$)、中度肝纤维化组($n = 29$)、肝硬化组($n = 26$)、对照组($n = 20$)。在反相脉冲

谐波模式下,经肘静脉团注法注射超声造影剂SonoVue 2.4 mL,并采集90 s的超声造影动态影像供脱机分析,记录造影剂到达肝动脉时间、到达门静脉时间、到达肝静脉时间及肝实质增强峰值时间,计算肝动脉-肝静脉渡越时间(HA-HVTT)、门静脉-肝静脉渡越时间(PV-HVTT)及肝实质-肝静脉渡越时间(PA-HVTT),比较各参数与肝纤维化程度的相关性。

结果:轻度肝纤维化组,造影剂到达肝静脉显影时间与对照组相近或稍有延长,差异无统计学意义($P>0.05$),时间分别为 28.63 ± 3.14 s、 26.27 ± 1.74 s;中度及肝硬化组造影剂到达肝静脉时间为 23.11 ± 1.34 s及 20.56 ± 3.37 s,较轻度肝纤维化组、对照组缩短,差异有统计学意义($P<0.05$);中度肝纤维化组、肝硬化组的肝实质增强峰值时间较对照组延长,差异有统计学意义($P<0.05$),时间分别为 40.53 ± 4.63 s、 46.78 ± 5.56 s、 34.13 ± 2.76 s。中度及重度肝纤维化组HA-HVTT、PV-HVTT、PA-HVTT缩短,造影剂到达肝静脉时间、HA-HVTT、PV-HVTT、PA-HVTT与肝纤维化程度有较好的相关性,随着纤维化程度的增加而逐渐缩短。造影剂到达肝肝动脉、门静脉显影时间在各组之间差异无统计学意义。

结论:超声造影定量参数中,将造影剂到达肝静脉时间、肝实质增强峰值时间及造影剂在肝内微循环的渡越时间作为定量指标,用以判断肝纤维化的程度,对肝纤维化程度分级的诊断具有一定临床价值。

关键词: 超声造影;肝纤维化;肝硬化;SonoVue

王刚,刘健. 超声造影在评估肝纤维化程度分级中的临床价值. 世界华人消化杂志 2011; 19(31): 3250-3254
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/3250.asp>

0 引言

慢性肝炎患者肝纤维化程度的准确评估对其诊断和治疗非常重要,而目前诊断肝纤维化的最可靠指标仍是肝组织活检,但因其具有创伤性而难以成为诊断肝纤维化的常规方法,CT灌注成像^[1]及磁共振弥散加权成像^[2,3]对评价肝纤维化具有一定价值,而超声造影剂作为一种血管示踪剂,能直观反映脏器内血流灌注情况,不仅可以清晰显示肝局灶性病变,并可根据其特有的血流动力学表现进行定性诊断^[4]。本文即通过分析肝脏超声造影定量参数与肝纤维化程度之

间的相关性,探讨超声造影在评估肝纤维化程度分级中的临床价值。

1 材料和方法

1.1 材料 收集本院2009-08/2011-10慢性乙肝患者70例,男42例,女28例,平均年龄(36.9 ± 10.3)岁,所有患者血清乙肝标志物均为阳性,排除合并肝内占位性病变、肝静脉及门静脉内栓子、肝外器官纤维化患者。全部病例均在患者签署了超声造影知情同意后,接受的超声造影检查,并在1 wk内进行肝穿刺组织活检确诊,肝纤维化病理诊断标准采用Scheuer方案^[4],按肝纤维化程度不同分4组:轻度肝纤维化组($n=15$)、中度肝纤维化组($n=29$)、肝硬化组($n=26$)。对照组20例,男性10例,女性10例,平均年龄(33.52 ± 10.53)岁,均为健康志愿者,并排除肝脏存在局灶性病变或患有高血压、心脏病、呼吸系统等循环系统疾病。仪器和造影剂:仪器为西门子-S2000彩色多普勒超声显像仪,凸形探头,频率为3.5 MHz。所用的造影剂为SonoVue(博莱科公司),为六磷酸酯包裹的六氟化硫微泡组成,微泡平均直径 $2.5 \mu\text{m}$,90%以上的微泡直径 $<8 \mu\text{m}$ 。

1.2 方法 所检查的病例均先用常规二维超声扫描肝脏,观察肝脏形态、包膜形态、实质回声及肝静脉的走行,并用彩色多普勒检测肝动脉、门静脉的流速,作出造影前的初步诊断。造影前,先向SonoVue冻干粉末中注入生理盐水5 mL进行溶解,用力振荡使其充分混匀制备成混悬液备用。造影时每次抽取2.4 mL造影剂溶液经肘部浅静脉快速注入,再推注5 mL生理盐水。调节声功率输出,机械指数为0.09,增益、深度和深度增益补偿等预设置始终保持一致。从注射造影剂即刻开始计时,采集至少90 s的动态造影数据。造影过程中受检者保持平稳呼吸,探头位置保持不变,动态图像以DICOM格式存盘。

结合逐帧回放模式回放动态图像,记录造影剂到达肝动脉时间、到达门静脉时间、到达肝静脉时间及肝实质增强峰值时间,根据不同血管内造影剂到达时间差计算肝内渡越时间,包括肝动-静脉渡越时间(hepatic artery to hepatic vein transit time, HA-HVTT)、门静脉-肝静脉渡越时间(portal vein to hepatic vein transit time, PV-HVTT)及肝实质-肝静脉渡越时间(parenchyma to hepatic vein transit time, PA-HVTT)。所有患者的造影检查由同一位操作者进行。

受检者左侧卧位,常规消毒、铺巾,在超

■ 研发前沿

应用超声造影及相关软件定量评价肝脏血流状态,认识不同程度慢性肝病超声造影强化特点,并为其强化方式进行定量分析,是值得深入和系统研究的领域。

■ 相关报道

Lim等采用频谱多普勒超声造影对85例丙型肝炎(分为轻度、中重度及肝硬化)及20例正常人Levovist HVTT进行了测量,认为HVTT与肝纤维化程度关系密切,并可预测肝纤维化程度。

■创新盘点

本文应用超声造影技术及新型超声造影剂SonoVue, 分析超声造影剂定量参数与肝纤维化程度之间的相关性, 探讨超声造影在评估肝纤维化程度分级中的临床价值。

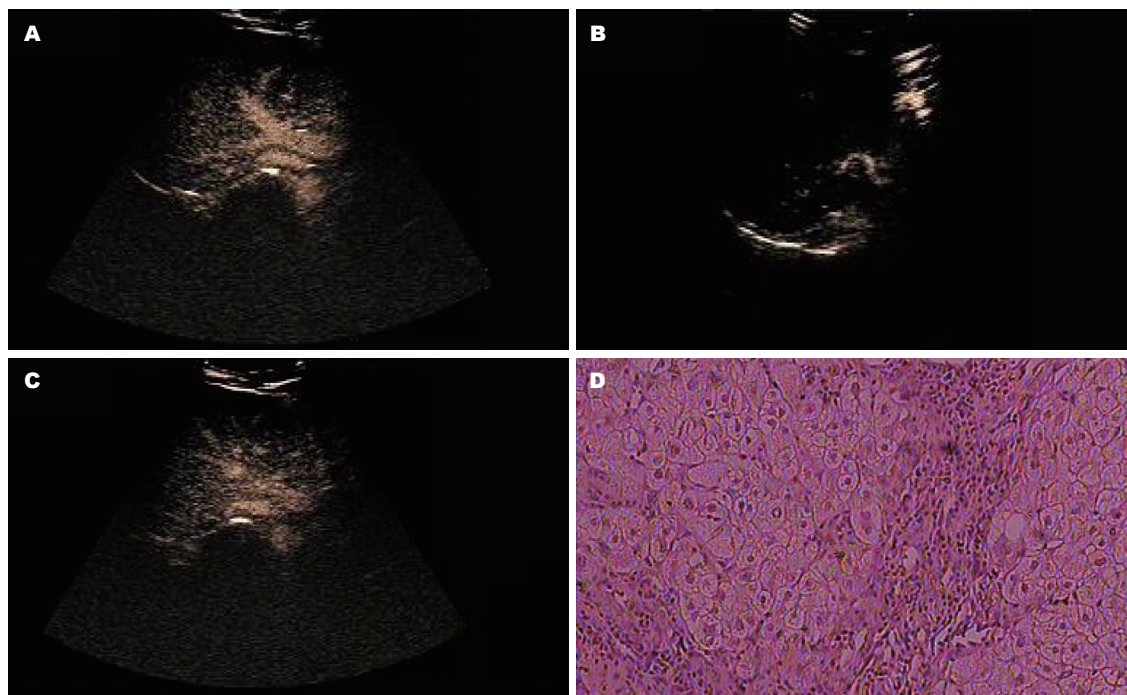


图1 重度肝纤维化超声造影图及肝组织活检图。A: 造影剂到达门静脉时间20 s; B: 造影剂到达肝动脉时间16 s; C: 造影剂到达肝静脉时间26 s; D: 肝组织活检见大量纤维间隔形成伴小叶结构紊乱。

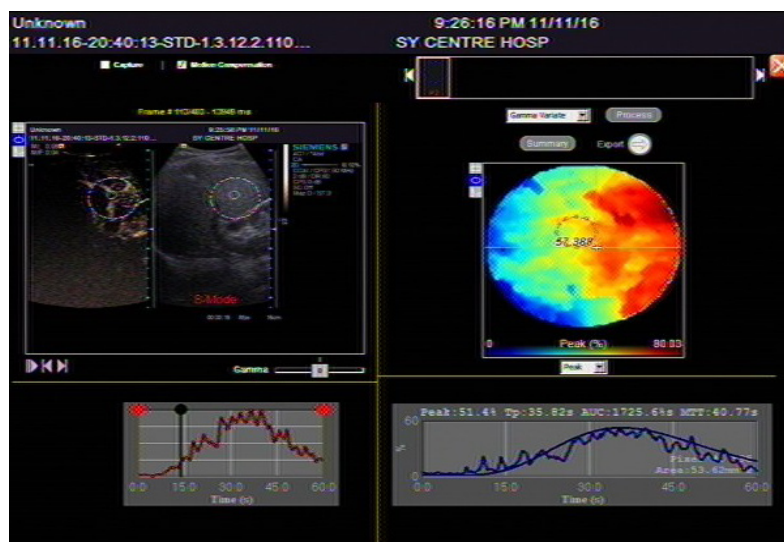


图2 重度肝纤维化造影后肝实质时间强度-曲线分析图。

声监视下应用引导线进行定位, 以2%利多卡因局部麻醉, 穿刺针按引导路径进行肝组织活检, 取材3次。将取得的肝活检组织送检病理科进行组织病理分级。肝纤维化病理诊断标准采用Scheuer方案^[5], 按肝纤维化程度不同分为5期: S₀期: 无纤维化; S₁期: 汇管区纤维化扩大, 局限窦周及小叶内纤维化; S₂期: 汇管区周围纤维化, 纤维间隔形成, 小叶结构保留; S₃期: 大量纤维间隔形成伴小叶结构紊乱, 无肝硬化; S₄期: 早期肝硬化。本研究将S₀、S₁级为轻度肝纤维化组、S₂、S₃级为中度肝纤维化组、S₄级为重度纤维化组(即临床肝硬化)即肝硬化组。

统计学处理 采用SPSS17.0统计软件, 计量资料以mean±SD表示, 不同纤维化程度组间两两比较采用方差分析, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

1例重度肝纤维化患者造影剂达肝内血管时间及肝组织活检如图1, 其造影后肝实质时间强度-曲线分析图见图2。

各组造影剂到达肝动脉时间、到达门静脉时间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。轻度肝纤维化组造影剂到达肝静脉显影时间与对照组比

表 1 不同程度肝纤维化组间造影剂到达肝内血管时间比较 (mean \pm SD)

	轻度肝纤维化组	中度肝纤维化组	肝硬化组	对照组
<i>n</i>	15	29	26	20
到达肝动脉时间	12.13 \pm 2.24	11.17 \pm 3.45	12.89 \pm 1.98	12.02 \pm 1.13
到达门静脉时间	15.43 \pm 4.12	16.65 \pm 4.35	18.83 \pm 4.26	17.13 \pm 1.46
到达肝静脉时间	28.63 \pm 3.14	23.11 \pm 1.34 ^a	20.56 \pm 3.37 ^a	26.27 \pm 1.74
肝实质增强峰值	36.21 \pm 3.89	40.53 \pm 4.63 ^a	46.78 \pm 5.56 ^a	34.13 \pm 2.76
HA-HVTT(s)	11.23 \pm 1.12	9.34 \pm 2.42 ^c	7.13 \pm 1.43 ^c	12.87 \pm 2.21
PV-HVTT(s)	10.35 \pm 1.34	7.17 \pm 2.45 ^c	4.56 \pm 1.54 ^c	10.56 \pm 3.11
PA-HVTT(s)	6.14 \pm 1.16	4.32 \pm 1.73 ^c	2.87 \pm 2.13 ^c	6.75 \pm 1.21

^a $P < 0.05$ vs 对照组; ^c $P < 0.05$ vs 对照组、轻度肝纤维化组。

表 2 超声造影结果与肝纤维化程度相关性

参数	HA-HVTT	PV-HVTT	PA-HVTT	造影剂到达肝静脉时间
<i>r</i> 值	-0.52	-0.74	-0.41	-0.57
<i>P</i> 值	0.006	0.012	0.009	0.019

较对照组相近或稍有延长, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 时间分别为 28.63 ± 3.14 s、 26.27 ± 1.74 s; 中度及肝硬化组造影剂到达肝静脉显影时间为 23.11 ± 1.34 s 及 20.56 ± 3.37 s, 较轻度肝纤维化组、对照组缩短, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 中度肝纤维化组、肝硬化组的肝实质增强峰值时间较对照组延长, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 时间分别为 40.53 ± 4.63 s、 46.78 ± 5.56 s、 34.13 ± 2.76 s。中度肝纤维化组造影剂PV-HVTT、HA-HVTT和PA-HVTT较对照组、轻度肝纤维化组时间缩短 ($P < 0.05$); 造影剂到达肝静脉时间、PV-HVTT、HA-HVTT和PA-HVTT均随肝纤维化程度的增加而时间缩短, 重度肝纤维化组PV-HVTT、HA-HVTT和PA-HVTT较对照组、轻度肝纤维化组、中度肝纤维化组时间缩短 ($P < 0.05$), 造影剂到达肝静脉时间、PV-HVTT、HA-HVTT和PA-HVTT均随肝纤维化程度的增加而时间缩短(表1)。造影剂到达肝静脉时间、PV-HVTT、HA-HVTT和PA-HVTT均随肝纤维化程度的增加而缩短, 与肝纤维化程度呈负相关(表2)。

3 结论

慢性肝炎和肝炎后肝硬化是我国的多发病和常见病, 肝纤维化是慢性肝病的一个中间环节也是一个可逆的过程, 早期诊断及治疗有可能逆转这一病变过程。相反若不能得到及早的诊断

和治疗, 可进一步发展为肝硬化, 转为不可逆过程。超声成像是医学影像学中发展极为迅速的一门学科, 以其便捷、无创、费用低廉等特点, 被广泛应用于慢性肝炎的诊断中。特别是最近超声造影技术的突破性进展, 又为慢性肝病患者的肝脏损伤程度的评价提供了全新的手段。超声造影定量分析软件可通过分析感兴趣区的造影剂微泡总量随时间变化的规律, 获得肝内血管和肝实质的血流灌注参数。因此, 超声造影为评估肝炎肝纤维化血流动力学改变提供了有价值的功能信息^[6,7]。

本研究使用的超声造影剂SonoVue为一种由微气泡组成的血池型示踪剂, 其微泡平均直径 $2.5 \mu\text{m}$, 故在血管中的行为与红细胞相似, 而且造影剂微泡性质稳定, 可以被肝窦和网状内皮系统的吞噬细胞吞噬, 使实质回声增强, 从而反映肝内的血流灌注情况^[8,9]。

本研究中, 在脉冲反相谐波模式下将超声造影剂经肘部浅静脉注入人体后, 微泡经过肺循环后分别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^[10]。分析不同程度肝纤维化造影剂到达肝动脉时间、到达门静脉时间、到达肝静脉时间及肝实质增强峰值时间变化规律, 结果表明, 轻度肝纤维化组, 造影剂到达肝静脉显影时间较对照组延长, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 中度肝纤维化组及肝硬化组, 造影剂到达肝静脉显影时间较轻度肝纤维

■应用要点

对于慢性肝病患者, 可以通过超声造影技术, 将超声造影剂到达肝静脉时间、肝实质增强峰值时间、及超声造影剂在肝内微循环的渡越时间作为定量指标, 用以判断肝纤维化的程度, 对于更好的指导临床治疗有一定意义。

■同行评价

该文题目结构清晰明了,逻辑性好,得出的结论亦真实可信。

化组及对照组缩短,差异有统计学意义($P<0.05$)。分析其形成机制如下,首先在本研究中轻度肝纤维化组中,肝脏纤维化程度较低,肝细胞有点灶状坏死,肝小叶结构完整,枯否细胞增生肥大,造影剂停留于其内,再到达肝静脉,势必会影响肝静脉的显影时间,因此,轻度肝纤维化组的造影剂到达肝静脉的时间与对照组相近甚至略有所延长。与Lim等报道相似^[6],后者认为除轻度肝炎造影剂到达肝静脉时间与正常组无明显差异,中、重度肝炎及肝硬化中造影剂到达肝静脉时间均较正常对照组缩短。

随着肝病的发展,肝脏出现肝纤维化、肝硬化,肝硬化血管阻力增高致使门静脉灌注减少,本组显示中度肝纤维化组、肝硬化组的肝实质增强峰值时间较对照组延长。本研究结果显示,中度及重度肝纤维化组的造影剂到达肝静脉时间、肝内微循环的渡越时间(HA-HVTT、PV-HVTT和PA-HVTT)较对照组及轻度肝纤维化组时间缩短($P<0.05$);而且与肝纤维化程度有较好的相关性,随着纤维化程度的增加而逐渐缩短。分析其形成机制如下,肝动脉、门静脉的造影剂到达时间主要与肝外体循环有关,而肝静脉的到达时间则与肝外体循环和肝内微循环均密切相关。正常情况下,造影剂注入门静脉,门静脉在肝内反复分支,注入肝血窦,经肝静脉注入下腔静脉。肝纤维化及肝硬化时:(1)肝内血管动脉硬化,使造影剂于动脉期大量到达肝内;(2)肝内肝动脉、门静脉及肝静脉间出现大量短路分流;(3)肝外大量肺动静脉分流;(4)心输出量增加及体循环阻力下降也对通过时间的提前起一定作用。因此,造影剂到达肝静脉时间及肝内渡越时间能较好地反映纤维化所致的肝内微循环改变,且与肝纤维化程度密切相关。

总之,肝炎肝纤维化及肝硬化的患者可以通过超声造影技术,将超声造影剂到达肝静脉时间、肝实质增强峰值时间、及超声造影剂在肝

内微循环的渡越时间作为定量指标,用以判断肝纤维化的程度,为肝炎患者的肝纤维化的程度提供新的诊断手段,对于更好的指导临床的治疗有一定意义。但是由于超声造影应用于此类疾病诊断的时间不长,目前对各观察指标的特异性和敏感性及各指标的综合分析尚待于进一步的研究。

4 参考文献

- 1 马春梅,郭启勇,廖伟,郭文力,于涛,冯国强. CT灌注成像是兔肝纤维化模型的研究. 中国医学影像技术 2007; 23: 641-644
- 2 王秋实,郭启勇,梁长虹,刘辉,廖伟. MR弥散加权成像是兔肝纤维化模型中的初步实验研究. 中国医学影像技术 2007; 23: 952-955
- 3 Lewin M, Poujol-Robert A, Boëlle PY, Wendum D, Lasnier E, Viallon M, Guéchet J, Hoeffel C, Arrivé L, Tubiana JM, Poupon R. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2007; 46: 658-665
- 4 解丽梅,郭启勇,刘鑫. 超声造影评价肝纤维化. 中国医学影像技术 2009; 25: 1447-1448
- 5 病毒性肝炎防治方案(试行)(1995年5月北京第五次全国传染病寄生虫病学术会议修订). 中华传染病杂志 1995; 13: 241-247
- 6 Lim AK, Taylor-Robinson SD, Patel N, Eckersley RJ, Goldin RD, Hamilton G, Foster GR, Thomas HC, Cosgrove DO, Blomley MJ. Hepatic vein transit times using a microbubble agent can predict disease severity non-invasively in patients with hepatitis C. *Gut* 2005; 54: 128-133
- 7 Searle J, Mendelson R, Zelesco M, Sanford J, Cheng W, McKinstry C, Ramsay D. Non-invasive prediction of the degree of liver fibrosis in patients with hepatitis C using an ultrasound contrast agent. A pilot study. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2008; 52: 130-133
- 8 覃琴,王琛,朱江. 七氟烷预处理中NF- κ B的激活对大鼠心肌缺血/再灌注损伤的保护作用. 国际麻醉学与复苏杂志 2008; 29: 197-200
- 9 刘霞,王琛,谢红,覃琴,吴雪梅,乔世刚,刘虹. 七氟烷预处理对心肌缺血/再灌注损伤大鼠心NF- κ Bp50活性表达的影响. 国际麻醉学与复苏杂志 2009; 30: 23-28
- 10 丁红,李娜,林希元,范培丽,王文平,王吉耀. 超声造影评估肝纤维化程度的可行性及定量参数筛选. 复旦学报(医学版) 2010; 37: 268-269

编辑 李军亮 电编 闫晋利