

# 实时剪切波弹性成像检测肝脏硬度与血清肝纤维化指标及其与肝脏病理的相关性

王利慧, 徐芸, 孙璐璐, 保洁

王利慧, 徐芸, 保洁, 郑州大学第一附属医院消化内科 河南省郑州市 450001

孙璐璐, 郑州大学第一附属医院超声科 河南省郑州市 450001

王利慧, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究。

作者贡献分布: 主要实验数据分析与文章起草由王利慧完成; 课题设计、文章修改及审阅由徐芸完成; 实验数据提供与实验操作由孙璐璐与保洁完成。

通讯作者: 徐芸, 主任医师, 450001, 河南省郑州市建设路1号, 郑州大学第一附属医院消化内科. xuyun@medmail.com.cn  
电话: 0371-66862052

收稿日期: 2012-11-17 修回日期: 2012-12-18

接受日期: 2012-12-20 在线出版日期: 2012-12-28

## Correlation between liver stiffness measured by supersonic shear imaging and serum fibrosis markers and liver pathology

Li-Hui Wang, Yun Xu, Lu-Lu Sun, Jie Bao

Li-Hui Wang, Yun Xu, Jie Bao, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, Henan Province, China

Lu-Lu Sun, Department of Ultrasound, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, Henan Province, China

Correspondence to: Yun Xu, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe Road, Zhengzhou 450001, Henan Province, China. xuyun@medmail.com.cn

Received: 2012-11-17 Revised: 2012-12-18

Accepted: 2012-12-20 Published online: 2012-12-28

## Abstract

**AIM:** To investigate the correlation between liver stiffness measured by supersonic shear imaging (SSI) and serum fibrosis markers and liver pathology.

**METHODS:** This study included 70 patients diagnosed with autoimmune liver disease at the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from May 2011 to July 2012. All patients underwent measurement of serum fibrosis markers, liver biopsy and SSI. The correlation between liver stiffness and serum fibrosis markers and liver pathology was analyzed.

**RESULTS:** Liver stiffness was closely related to the grade and stage of fibrosis classified by liver pathology (45.45, 20.18, 21.21, 13.60 vs 15.18; 19.33, 37.29 vs 14.49;  $r = 0.584, 0.541$ ; both  $P < 0.05$ ). Liver stiffness was also closely related to PCIII, IV-C, LN and HA ( $12.02 \pm 8.55$  vs  $6.96 \pm 2.27$ ;  $97.96 \pm 27.89$  vs  $78.67 \pm 25.57$ ;  $306.78 \pm 208.48$  vs  $46.14 \pm 41.23$ ;  $257.42 \pm 124.51$  vs  $88.05 \pm 15.08$ ;  $r = 0.339, 0.365, 0.409, 0.450$ ; all  $P < 0.05$ ). The grade of fibrosis classified by liver pathology is significantly correlated with the stage of fibrosis ( $r = 0.616, P < 0.01$ ).

**CONCLUSION:** There is a good correlation between the liver stiffness measured by SSI and serum fibrosis markers and liver pathology. SSI can be used to dynamically monitor liver fibrosis and assess the degree of liver fibrosis.

**Key Words:** Supersonic shear imaging; Liver pathology; Autoimmune liver disease; Liver fibrosis; Correlation

Wang LH, Xu Y, Sun LL, Bao J. Correlation between liver stiffness measured by supersonic shear imaging and serum fibrosis markers and liver pathology. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(36): 3787-3790

## 摘要

**目的:** 探讨实时剪切波弹性成像(supersonic shear imaging, SSI)测得肝脏硬度与血清肝纤维化指标及肝脏病理的相关性。

**方法:** 选取郑州大学第一附属医院2011-05/2012-07诊断为“自身免疫性肝病”患者70例, 均进行血清肝纤维化指标检测, 肝脏活检和SSI检测。分析肝脏硬度与血清肝纤维化指标及肝脏病理的相关性。

**结果:** (1)肝脏硬度与肝组织炎症分级及纤维化分期有显著相关性(45.45, 20.18, 21.21, 13.60 vs 15.18; 19.33, 37.29 vs 14.49; 均 $P < 0.05$ ), 相关系数为0.584和0.541; (2)肝脏硬度与III型前胶原、IV型胶原、层粘蛋白、透明质酸均有显著相关性( $12.02 \pm 8.55$  vs  $6.96 \pm 2.27$ ;  $97.96$

## ■背景资料

肝纤维化是机体对慢性肝损伤的一种修复反应, 是慢性肝病的共有病理变化。及时准确地判断肝纤维化程度, 对慢性肝病的防治及预后评价具有重要意义。法国Supersonic Imagine公司推出了世界首台能检测组织弹性模量绝对值的弹性成像超声诊断仪Aixplorer型ShearWave™实时剪切波弹性成像超声诊断仪, 运用Supersonic剪切波弹性成像技术(SSI)可以测得感兴趣区组织的硬度绝对值, 成为国内外研究的热点。

## ■同行评议者

程英升, 教授, 同济大学附属第十人民医院影像临床医学中心

## ■研发前沿

近年来,影像学诊断肝纤维化日趋成为研究热点.在国内很多医院已使用Fibroscan判断肝纤维化程度,但Fibroscan有其自身局限性,且SSI具有实时肝脏弹性成像的优点,准确性高于Fibroscan.

$\pm 27.89$  vs  $78.67 \pm 25.57$ ;  $306.78 \pm 208.48$  vs  $46.14 \pm 41.23$ ;  $257.42 \pm 124.51$  vs  $88.05 \pm 15.08$ ;  $P < 0.05$ ), 相关系数为0.339, 0.365, 0.409和0.450; (3)肝组织炎症分级与纤维化分期有显著相关性( $r = 0.616$ ,  $P < 0.01$ ).

**结论:** SSI测得肝脏硬度与血清肝纤维化指标及肝脏病理有较好的相关性, SSI可动态监测肝纤维化进展, 评估肝纤维化程度.

**关键词:** 实时剪切波弹性成像; 肝脏病理; 自身免疫性肝病; 肝纤维化; 相关性

王利慧, 徐芸, 孙璐璐, 保洁. 实时剪切波弹性成像检测肝脏硬度与血清肝纤维化指标及其与肝脏病理的相关性. 世界华人消化杂志 2012; 20(36): 3787-3790

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/3787.asp>

## 0 引言

肝纤维化是机体对慢性肝损伤的一种修复反应, 是慢性肝病的共有病理变化. 及时准确地判断肝纤维化程度, 对慢性肝病的防治及预后评价具有重要意义<sup>[1]</sup>. 肝脏活检目前仍然是诊断肝纤维化的金标准, 但因其创伤性操作, 取样误差, 不宜动态观察等缺点, 在临床应用中受到一定限制<sup>[2,3]</sup>. 因此, 寻找准确, 可靠, 非创伤性的诊断方法是国内外近年来的研究热点. AixPlore型ShearWave™实时剪切波弹性成像超声诊断仪, 运用实时剪切波弹性成像技术(supersonic shear imaging, SSI)可以测得感兴趣区组织的硬度绝对值, 从而判断肝纤维化程度, 有关其研究国内尚少. 众所周知, 我国是乙型肝炎大国, 每年有众多患者死于肝硬化及其并发症, 国内关于肝纤维化诊断方法的研究绝大多数针对乙型肝炎患者, 但随着我们乙型肝炎防治工作的开展, 乙型肝炎的发病率较前明显下降, 其他类型的肝病发病率呈逐年上升趋势, 例如自身免疫性肝病<sup>[4]</sup>. 本文所选病例均为自身免疫性肝病, 旨在探讨SSI肝脏硬度值与血清肝纤维化指标及肝脏病理分级分期的相关性.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取2011-05/2012-07在郑州大学第一附属医院住院的自身免疫性肝病患者70例(包括自身免疫性肝炎、自身免疫性肝炎与原发胆汁性肝硬化的重叠综合征), 自身免疫性肝炎诊断符合美国肝病协会(AASLD)制定的诊疗指南<sup>[5]</sup>, 重叠综合征诊断符合欧洲肝病研究学会

(EASL)指南<sup>[6]</sup>, 已排除合并药物性、病毒性、遗传代谢性等肝损害的病例. 其中男10例, 女60例, 年龄16-70岁(平均51.87岁 $\pm$ 10.46岁).

### 1.2 方法

**1.2.1 肝脏活检:** 超声引导下经皮使用16G活检针采集1.5-2.0 cm肝脏组织, 放置10%中性福尔马林溶液中固定, 用石蜡包埋, 连续切片后常规作HE染色, 网状纤维和MASSON染色. 参考2001年版《病毒性肝炎防治方案》<sup>[7]</sup>中慢性肝炎病理分级分期, 将肝脏炎症活动分为G0-G4级, 纤维化程度分为S0-S4期. 肝脏活检与肝脏硬度检测同时进行.

**1.2.2 肝脏硬度测定:** 使用法国Supersonic Imagine公司生产AixPlore全数字化彩色多普勒超声波诊断仪, 凸阵探头, 探头频率1-6 MHz. 首先探头置于受检者右锁骨中线第4-5肋间进行二维超声检查, 选择肝右叶进行弹性模量测量; 选择弹性成像模式(SWE)后, 嘱受检者吸气并屏住呼吸, 静置3 s, 图像稳定后定帧, 储存; 选取感兴趣区测量弹性值, 以kPa为单位. 测量时依据弹性图的显示效果调节弹性量程, 当蓝色显示较淡时, 需调小量程; 当图像偏红色时需调大量程, 以感兴趣区填充满均匀一致的蓝色时为准. 测量的结果包括最大值、最小值、平均值和标准差. 取5次测量的平均弹性值的平均值进行分析. 测量的弹性值为杨氏模量值, 杨氏模量值越大, 说明组织硬度越大<sup>[8]</sup>.

**1.2.3 血清肝纤维化指标测定:** 采集患者晨起空腹静脉血3 mL, 采用放射免疫法检测III型前胶原(procollagen type III, PCIII), IV型胶原(type IV collagen, IV-C), 层黏蛋白(laminin, LN)和透明质酸(hyaluronic acid, HA).

**统计学处理** 用SPSS17.0统计学软件进行统计学分析. 正态分布数据以mean $\pm$ SD表示, 非正态数据以中位数表示, 两变量间相关性用Spearman秩相关分析.  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

## 2 结果

**2.1 临床特征** 70例患者均进行血清肝纤维化指标、SSI测定及肝脏活检, 按照炎症分级(G1, G2, G3+G4)及纤维化分期(S0-S4)计算, 结果见表1, 2.

**2.2 肝脏硬度与肝组织病理分级分期的相关性分析** SSI测得肝脏硬度值与肝组织炎症分级存在正相关关系:  $r = 0.584$ ,  $P < 0.01$ ; 与纤维化分期存在正相关关系:  $r = 0.541$ ,  $P < 0.01$ .

**2.3 肝脏硬度与血清肝纤维化指标的相关性分析**

## ■相关报道

Ferraioli等及Bavu等在丙型肝炎患者中研究得出SSI诊断显著性肝纤维化( $F \geq 2$ )下曲线下面积也均达90%以上.

表 1 各炎症分级的血清学指标及肝脏硬度值

项目	G1( <i>n</i> = 28)	G2( <i>n</i> = 28)	G3+G4( <i>n</i> = 14)
PC III (ng/mL)	6.87 ± 2.68	6.66 ± 2.02	10.86 ± 5.30
IV-C(ng/mL)	75.83 ± 43.60	86.57 ± 40.73	117.03 ± 50.01
LN(ng/mL)	49.45 ± 40.61	48.33 ± 18.63	172.99 ± 161.97
HA(ng/mL)	105.91 ± 62.68	113.85 ± 37.64	238.70 ± 85.01
SSI(kPa)	14.49(6.55–29.35)	19.33(9.08–45.45)	37.29(17.03–67.27)

因G4例数少, 故与G3合并。PCIII: III型前胶原; IV-C: IV型胶原; LN: 层黏蛋白; HA: 透明质酸; SSI: Supersonic剪切波弹性成像技术。

表 2 各纤维化分期的血清学指标及肝脏硬度值

项目	S0( <i>n</i> = 11)	S1( <i>n</i> = 23)	S2( <i>n</i> = 22)	S3( <i>n</i> = 9)	S4( <i>n</i> = 5)
PC III (ng/mL)	6.96 ± 2.27	6.70 ± 2.89	7.67 ± 2.71	7.96 ± 2.59	12.02 ± 8.55
IV-C(ng/mL)	78.67 ± 25.57	88.51 ± 53.96	81.36 ± 42.96	111.62 ± 55.58	97.96 ± 27.89
LN(ng/mL)	46.14 ± 41.23	53.32 ± 38.33	69.82 ± 44.85	39.52 ± 14.39	306.78 ± 208.48
HA(ng/mL)	88.05 ± 15.08	123.41 ± 72.38	137.61 ± 65.66	152.67 ± 78.88	257.42 ± 124.51
SSI(kPa)	15.18(6.55–25.55)	13.60(8.90–36.63)	21.21(10.53–42.03)	20.18(11.83–53.07)	45.45(39.88–67.27)

PCIII: III型前胶原; IV-C: IV型胶原; LN: 层黏蛋白; HA: 透明质酸; SSI: Supersonic剪切波弹性成像技术。

表 3 70例患者肝组织病理分级与分期 (*n*)

病理分级	S0	S1	S2	S3	S4	合计
G1	9	12	6	1	0	28
G2	2	11	11	3	1	28
G3	0	0	5	4	3	12
G4	0	0	0	1	1	2
合计	11	23	22	9	5	70

$r_s(\text{spearman correlation}) = 0.616, P < 0.01$ .

SSI测得肝脏硬度值与PCIII、IV-C、LN、HA均有显著相关关系( $P < 0.05$ ), 相关系数分别为: 0.339、0.365、0.409、0.450。即肝脏硬度与血清肝纤维化指标呈正相关关系, 血清指标高时, 肝脏硬度值有增高的趋势。

2.4 肝组织炎症分级与纤维化分期的相关性分析 肝组织炎症活动与纤维化程度相关性有统计学意义( $P < 0.01$ ), 相关系数为0.616, 二者呈正相关关系, 即随肝脏炎症活动的加重, 肝纤维化程度有加重的趋势(表3)。

### 3 讨论

肝纤维化不是一个独立的疾病, 而是许多慢性肝病的共同病理过程。在慢性肝病中, 肝组织炎症损伤的刺激是星状细胞(hepatic stellate cell,

HSC)的主要启动因素。活化的HSC是肝纤维化形成的起始步骤, 是细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的主要来源, 可分泌I、II、III型胶原及HA等多种ECM成分。肝纤维化时当胶原的合成与沉积大于降解和吸收, 导致ECM失衡, 在肝脏中过多积聚和沉积, 肝内胶原纤维增加进而逐渐形成肝纤维化, 尤其是后期的降解减少是形成肝纤维化的主要机制<sup>[9]</sup>。所以, 肝组织炎症活动与肝组织纤维化程度有密切关系。

本研究所选病例均为自身免疫性肝病, 均进行肝纤维化4项测定, SSI测定, 研究其与肝组织病理相关性。研究结果显示: 70例自身免疫性肝病患者肝组织炎症分级与纤维化分期有显著相关性。因此, 随着肝脏炎症活动加重, 肝纤维化程度也加重, 这与以往研究结果一致<sup>[10]</sup>。

影像学诊断肝纤维化日趋成为研究热点。在国内很多医院已使用瞬时弹性超声诊断仪(Fibroscan)判断肝纤维化程度, 但Fibroscan有其自身局限性, 有腹腔积液, 肥胖及肋间隙狭窄的患者无法使用, 且难以扩展到二维成像, 无法避开肝内非目标结构<sup>[11]</sup>, 且国外报道, SSI比Fibroscan能够更准确的评估显著性肝纤维化( $F \geq 2$ ), SSI具有实时肝脏弹性成像的优点<sup>[12]</sup>。本研究结果显示: SSI测得的肝脏硬度值与肝组织炎症分级及肝组织纤维化分期存在显著相关关系, 相关系

### ■创新盘点

本文所选病例均为自身免疫性肝病, 这有异于国内外研究。所选病例均进行血清纤维化指标测定, SSI测定及肝脏活检。通过比较SSI测得肝脏硬度与血清学指标及肝脏病理相关性, 体现其价值。

### ■应用要点

SSI作为诊断肝纤维化的一种无创的新方法, 操作简便, 可重复进行, 临床应用患者易接受, SSI可动态监测肝纤维化进展, 评估肝纤维化程度。

## ■名词解释

剪切波弹性成像技术(SSE): 在组织内产生剪切波, 通过超高速成像系统采集剪切波, 根据 $E = 3\rho c^2$  (其中 $E$ 为杨氏模量,  $c$ 为剪切波传播速度, 组织密度), 系统自动计算出组织的杨氏模量值(即弹性模量值)。

## ■同行评价

超声弹性成像检测可以有效诊断肝硬化的程度, 通过超声弹性成像检测和血清肝纤维化指标与穿刺病理对照可进一步明确超声弹性成像的准确性, 为临床诊断提供依据。

数分别为: 0.584和0.541。曾婕等<sup>[13]</sup>研究得出SSI测得肝脏硬度值与肝组织纤维化分期具有显著相关性( $r = 0.723$ ,  $P < 0.05$ )并以肝脏硬度值判断肝纤维化分期绘制ROC曲线, 曲线下面积均达90%以上; Ferraioli等<sup>[12]</sup>及Bavu等<sup>[14]</sup>在丙型肝炎患者中研究得出SSI诊断显著性肝纤维化( $F \geq 2$ )曲线下面积也均达90%以上, 由此可见SSI对肝纤维化有较高诊断价值。

以往血清肝纤维化指标(PCIII、IV-C、LN、HA)与肝脏病理的相关性研究得出: PCIII、IV-C、LN、HA与肝纤维化有一定相关性, 对肝纤维化有较好的诊断价值, 但随着在临床上的应用发现常常与肝组织病理结果不一致, 灵敏度与特异度不稳定, 这可能与研究对象, 样本大小, 不同年龄分布等因素有关。但血清学指标并非无意义, 其价值在于: 动态监测肝纤维化活动水平, 判断肝纤维化的发展趋势, 评价疗效及判断预后<sup>[15]</sup>。因此, SSE作为诊断肝纤维化的新方法, 我们将其与传统血清纤维化指标进行相关性研究, 结果显示: SSE测得肝脏硬度值与血清肝纤维化指标(PCIII、IV-C、LN、HA)有显著相关关系, 由此可知, SSE与血清学指标在判断肝组织病理分级分期上存在一致性。

因此, SSE作为诊断肝纤维化的一种无创的新方法, 操作简便, 可重复进行, 临床应用中患者易接受, 值得我们更深一步探讨。现国内尚属探索阶段, 本研究得出肝脏硬度与肝脏病理分级及分期有显著相关关系, 但不足之处在于: 所选病例均为自身免疫性肝病, 不同类型慢性肝病SSI测得弹性值是否存在差异需进一步探讨; SSE对不同类型慢性肝病肝纤维化的诊断价值是否存在差异有待进一步研究。

**志谢:** 感谢刁茂平和唐丽同志在实验及写作中给予的支持和帮助。

## 4 参考文献

- Patel K. Noninvasive tools to assess liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2010; 26: 227-233
- 高人煮, 朱传龙. 肝纤维化无创性诊断的挑战-Fibroscan技术新进展. *实用肝脏病杂志* 2009; 12: 467-469
- 滕光菊, 聂青和. 经皮肝脏活体穿刺活检技巧及研究进展. *世界华人消化杂志* 2003; 11: 775-776
- 柯比努尔, 张跃新. 自身免疫性肝病的自身抗体的研究进展及临床意义. *临床肝胆病杂志* 2008; 24: 463-465
- Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, Vierling JM. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010; 51: 2193-2213
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009; 51: 237-267
- 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 肝病学会. 病毒性肝炎防治方案. *中华传染病杂志* 2001; 19: 56-62
- 安力春, 范春芝, 温朝阳, 徐建红, 罗渝昆, 唐杰. 呼吸时相及探测深度对肝弹性测量值的影响. *中国医学影像学杂志* 2011; 19: 771-774
- Pinzani M, Rombouts K, Colagrande S. Fibrosis in chronic liver diseases: diagnosis and management. *J Hepatol* 2005; 42 Suppl: S22-S36
- Zheng M, Cai WM, Weng HL, Liu RH. ROC curves in evaluation of serum fibrosis indices for hepatic fibrosis. *World J Gastroenterol* 2002; 8: 1073-1076
- 罗建文, 邵金华, 白净, 崔立刚, 王金锐. 瞬时弹性成像用于肝纤维化的无创评价. *中华肝脏病杂志* 2006; 14: 395-397
- Ferraioli G, Tinelli C, Dal Bello B, Zicchetti M, Filice G, Filice C; on behalf of the Liver Fibrosis Study Group. Accuracy of real-time shear wave elastography for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis C: A pilot study. *Hepatology* 2012; 56: 2125-2133
- 曾婕, 吴莉莉, 郑荣琴, 吴涛, 黄泽萍, 苏中振. 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. *中华医学超声杂志(电子版)* 2012; 9: 781-784
- Bavu E, Gennison JL, Couade M, Bercoff J, Mallet V, Fink M, Badel A, Vallet-Pichard A, Nalpas B, Tanter M, Pol S. Noninvasive in vivo liver fibrosis evaluation using supersonic shear imaging: a clinical study on 113 hepatitis C virus patients. *Ultrasound Med Biol* 2011; 37: 1361-1373
- 林利静, 徐列明. 肝纤维化四项血清标志物是否存在可信诊断价值. *肝脏* 2012; 17: 433-435

编辑 翟欢欢 电编 鲁亚静