

声学结构定量技术评价乙肝肝纤维化分期的价值

郭欢仪, 杨丽新, 曾 婕, 郑 剑, 吴 涛, 黄泽萍, 郑荣琴
(中山大学附属第三医院超声科, 广东 广州 510630)

摘 要:【目的】评价声学结构定量技术在肝纤维化分期的应用价值。【方法】2013 年 5 月至 2014 年 4 月我院慢性乙型肝炎患者 122 例, 同时行声学结构定量技术分析及肝活检病理分期。比较肝纤维化病理分期与 ASQ 各定量参数: Total Mode(总众数), Total Average(总均值), Red Mode(红色曲线众数), Red Average(红色曲线均值), Red SD(红色曲线标准差), Blue Mode(蓝色曲线众数), Blue Average(蓝色曲线均值), Blue SD(蓝色曲线标准差), 及 BR ratio(蓝红直方图曲线下面积比值), 分析其相关性。同时, 以相关性较高的参数诊断肝纤维化分期构建受试者工作特征曲线(ROC), 分析其在肝纤维化各分期的诊断效能。【结果】ASQ 的各定量参数中, 除 Blue Average 外, 其他各参数与纤维化分期的相关性均具有统计学意义。其中 Total Mode 和 BR ratio 与病理纤维化 S 分期的相关系数较高。Total Mode 和 BR ratio 诊断肝纤维化各分期的 ROC 曲线下面积比较, 仅 $S \geq 2$ 有统计学差异, 其余均没有统计学差异。Total Mode 在 $S \geq 2$ 和 $S = 4$ 的肝纤维化分期诊断中 ROC 曲线下面积为 0.751 和 0.703, 其余 ROC 曲线下面积均低于 0.700。【结论】超声组织结构声学定量技术(ASQ)能无创、定量行肝纤维化分期诊断, 其中以 Total Mode 和 BR ratio 与病理分期的相关性较高, 在 ROC 曲线下面积的分析比较中, 以 Total Mode 在 $S \geq 2$ 和 $S = 4$ 肝纤维化分期中诊断价值达中等。

关键词: 超声检查; 声学结构定量技术; 乙肝; 纤维化

中图分类号: R445.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-3554(2016)01-0137-05

Ultrasound Evaluation of Pathological Stages of Hepatic Fibrosis in HBV with Acoustic Structure Quantification (ASQ)

GUO Huan-yi, YANG Li-xin, ZENG Jie, ZHENG Jian, WU Tao, HUANG Ze-ping, ZHENG Rong-qin
(Department of Medical Ultrasonics, The Third Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China)
Corresponding to: ZHENG Rong-qin; zhengrongqin@hotmail.com

Abstract: 【Objective】 To explore the value of acoustic structure quantification (ASQ) in grading hepatic fibrosis. 【Methods】 122 cases with chronic hepatitis B virus infection were enrolled in our study from May 2013 to April 2014. Both ASQ and liver biopsy were performed on these patients. Analyzing the correlation between the pathological stages of hepatic fibrosis and ASQ parameters, including: Total Mode, Total Average, Red Mode, Red Average, Red SD, Blue Mode, Blue Average, Blue SD and BR ratio. The well-correlation of ASQ parameters with the staging of hepatic fibrosis were analyzed with receiver operating characteristic (ROC) curve, by calculating the difference between the areas under the ROC curve (AUROC). 【Results】 Excepting the Blue Average, the other parameters showed significant correlation with pathological stages of fibrosis, as Total Mode and BR ratio showed a higher correlation. Except that $S \geq 2$ subgroup had a significant difference, the other subgroup showed no differences, between the areas under the ROC curve set up by evaluating the pathological stages of fibrosis through Total Mode 和 BR ratio. AUROC for the diagnosis of fibrosis $S \geq 2$ and $S = 4$ were 0.751 and 0.703 for total mode respectively, while the other AUROC for the diagnosis of fibrosis were lower than 0.700. 【Conclusion】 Acoustic Structure Quantification (ASQ) is a noninvasive and quantitative tool in the evaluation of hepatic fibrosis. Total Mode and BR ratio showed a higher correlation with degree of fibrosis, among other ASQ parameters. AUROC for the diagnosis of fibrosis $S \geq 2$ and $S = 4$ showed a mild diagnosis value for Total Mode.

Key words: ultrasonography; acoustic structure quantification; HBV; fibrosis

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2016, 37(1): 137-141]

收稿日期: 2015-03-27

作者简介: 郭欢仪, 硕士, 主治医师, 研究方向: 腹部超声诊断, E-mail: guohuanyi@163.com; 郑荣琴, 通信作者, 教授, 博士生导师, E-mail: zhengrongqin@hotmail.com

慢性乙型肝炎患者常伴有肝脏弥漫性纤维化改变,肝脏纤维化程度,影响临床治疗决策^[1-2]。超声组织结构声学定量技术 (Acoustic Structure Quantification, ASQ)通过采集肝组织原始回声信号,根据回声信号强度、背向散射的变化,利用统计学方法中的卡方检验,将实测所得肝组织回声信号数据与系统内置的正常肝组织回声信号数据进行对比,反映实测肝组织与正常肝组织声学定征的差异,以此判断肝脏弥漫性病变的程度。肝脏纤维化程度越高,肝组织原始回声信号与正常回声信号的差异越大^[3-4],有望利用 ASQ 技术行肝纤维化病理分期的无创、定量分析。本研究尝试将 ASQ 应用于慢性乙型肝炎患者,并与金标准病理肝纤维化分期对照,探讨 ASQ 评价肝纤维化的可行性。

1 材料与方 法

1.1 研究对象

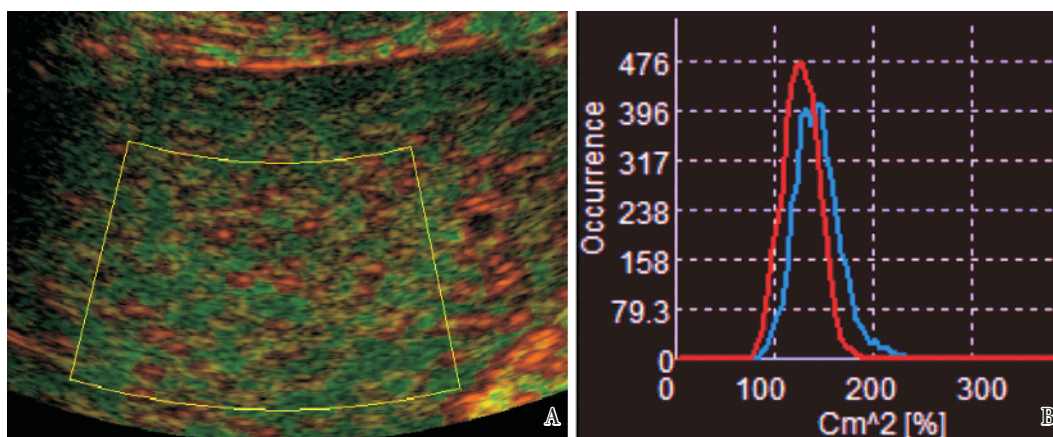
收集 2013 年 5 月至 2014 年 4 月我院就诊的慢性乙型肝炎患者 122 例,其中男性 77 例,女性 45 例,年龄 9 ~ 69(33.28 ± 11.69)岁。全部病例符合慢性乙型肝炎诊断标准^[5],同时排除两种或以上肝炎病毒感染,合并脂肪肝^[6],药物性肝炎,胆汁性肝硬化,自身免疫性肝炎,酒精性肝病或病因不明者。所有病例均同时行声学结构定量技术 (ASQ)分析及肝穿刺活组织病理检查。

1.2 检查方法

1.2.1 ASQ 使用东芝公司生产的 Aplio500 型彩

超诊断仪,内置 ASQ 成像及定量分析软件。凸阵探头,THI 5.0 MHz。受检者仰卧位,右手上抬,探头置于右侧肋间选取肝右叶切面并尽量避开较大的管道结构,嘱受检查屏气,开启 ASQ 成像界面,动态存储图像 3s 21 帧图像。图像分析:将上述存储的图像资料拷贝到计算机中,启动 ASQ 分析软件,在原始数据图像上选取感兴趣区 ROI(region of interest, ROI),ROI 选取肝包膜下 1.5 cm,大小不小于 20 mm × 20 mm(图 1A),同时,避开较大的血管或胆管(内径 ≥ 3 mm)。利用内置的分析软件对肝组织原始回声信号进行统计学分析,根据回声信号强度、背向散射的变化计算卡方值(Cm²值),从而获得 9 个参数值,包括:Total Mode(总众数),Total Average(总均值),Red Mode(红色曲线众数),Red Average(红色曲线均值),Red SD(红色曲线标准差),Blue Mode(蓝色曲线众数),Blue Average(蓝色曲线均值),Blue SD(蓝色曲线标准差),及 BR ratio(蓝红直方图曲线下面积比值,图 1B)。将 3 s 共 21 帧图像数据的平均值用于统计分析。

1.2.2 所有病例在超声引导下肝穿刺活组织检查 所得穿刺标本符合慢性肝病的病理诊断要求,根据 2010 年版的病毒性肝炎防治方案中慢性肝炎的病理诊断标准^[5],慢性肝炎肝纤维化程度,分 S0 ~ S4 期:S0 期,无肝纤维化;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,纤维间隔伴小叶结构紊乱,无肝硬化;S4 期,早期肝硬化。



A: ASQ colour map with a ROI drawn. B: blue-red curve Cm² histogram

图 1 S3 期患者的 ASQ 检查

Fig.1 ASQ examination in a S3 patient

1.3 统计学分析

分析软件为 SPSS19.0, 计量资料以均数±标准差表示。ASQ 各定量参数与肝纤维化 S 分期之间的相关分析采用 Spearman 等级相关检验。具有较高相关性的参数与肝纤维化各分期的比较, 采用单因素方差分析, 同时, 分别构建其诊断肝纤维化病理分期 $S \geq 1, S \geq 2, S \geq 3$ 和 $S=4$ 受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC 曲线), ROC 曲线下面积评价其在肝纤维化各分期的诊断效能。ROC 曲线下面积比较用 Delong/Clarke-Pearson^[7]非参数法, 获得 Z 值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

ROC 曲线下面积(AUROC)取值范围为 0.5~1, 一般认为^[8-9], 当 AUROC 在 0.50~0.70 之间, 表示诊断价值较低, 在 0.70~0.90 之间表示诊断价值为中等, 0.90 以上表示诊断价值较高。

2 结 果

2.1 ASQ 定量参数与病理纤维化 S 分期的相关分析结果

ASQ 的各定量参数中, 除 Blue Average 外, 其他各参数与纤维化分期的相关性均具有统计学意义。其中 Total Mode 和 BR ratio 与病理纤维化 S 分期的相关性较高, 相关系数分别为 0.47 和 0.50 (表 1)。Total Mode 和 BR ratio 在纤维化各分期的值及其方差分析结果见表 2。

2.2 Total Mode 和 BR ratio 评估肝纤维化各病理分期的 ROC 曲线下面积比较

Total Mode 和 BR ratio 诊断各纤维化的 ROC 曲线下面积(图 2)比较, 仅 $S \geq 2$ 有统计学差异, 其余均没有统计学差异(表 3)。Total Mode 在 $S \geq 2$

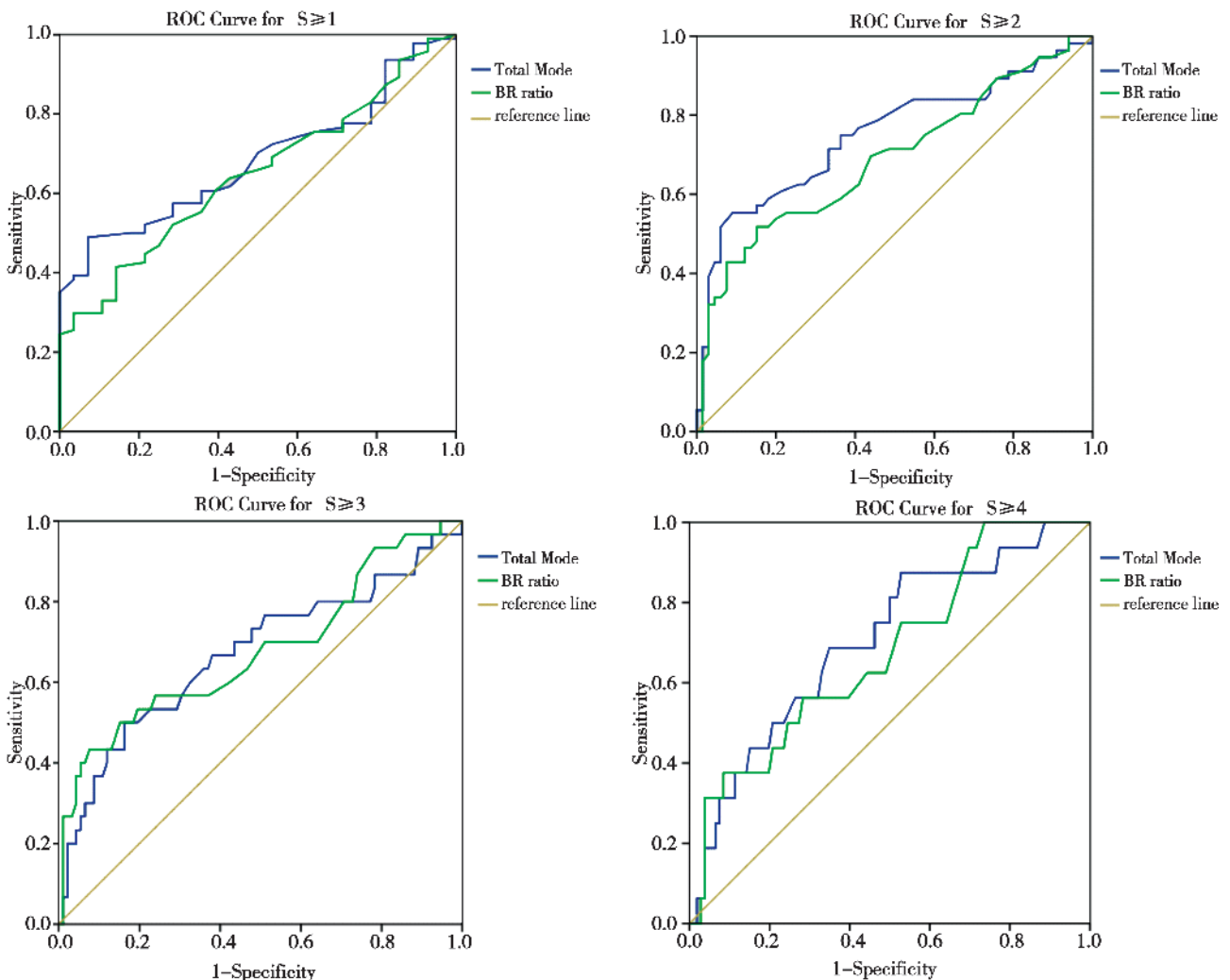


图 2 ASQ 的 ROC 曲线
Fig.2 ROC curve of ASQ

表 1 ASQ 定量参数与病理纤维化 S 分期的 Spearman 相关分析结果

Table 1 Spearman's correlation between ASQ parameters and histologic fibrosis stage

Statistical value	r value	P value
Total Mode	0.47	0.00
Total Average	0.31	0.00
Red Mode	0.35	0.00
Red Average	0.33	0.00
Red SD	0.19	0.02
Blue Mode	0.32	0.00
Blue Average	0.02	0.82
Blue SD	-0.19	0.03
BR ratio	0.50	0.00

表 2 肝纤维化各分期的 Total Mode 和 BR ratio 均值及其方差分析结果

Table 2 Total Mode and BR ratio mean values according to the fibrosis stage analysis of one way variance

	N	Total Mode	BR ratio
S0	23	109.78 ± 4.11	0.23 ± 0.13
S1	31	113.11 ± 5.49	0.26 ± 0.20
S2	30	116.68 ± 7.10	0.31 ± 0.18
S3	21	117.19 ± 9.23	0.42 ± 0.33
S4	17	120.17 ± 8.99	0.47 ± 0.32
F		6.85	4.89
P		0.00	0.00

和 S = 4 的肝纤维化分期诊断价值属于中等,其余均为诊断价值较低。

表 3 Total Mode 和 BR ratio 评估肝纤维化分期的 ROC 曲线下面积比较

Table 3 Areas under the ROC curve for the diagnosis of fibrosis stages

	S ≥ 1	S ≥ 2	S ≥ 3	S = 4
Total Mode	0.684	0.751	0.672	0.703
BR ratio	0.647	0.690	0.678	0.677
Z	1.14	2.65	0.25	0.84
P	0.26	0.008	0.80	0.40

3 讨 论

超声组织结构声学定量技术(ASQ)通过采集肝组织原始回声信号,根据回声信号强度、背向散

射的变化,利用统计学方法中的卡方检验,将实测所得肝组织回声信号的方差数据与系统内置的正常肝组织回声信号的方差数据进行对比,计算卡方值(Cm²值),卡方值大小反映了实测肝组织与正常肝组织声学定征的差异。卡方值越大,说明差异性大,实测肝组织回声与正常肝组织回声差异大,提示肝组织弥漫性病变的程度可能越高。根据系统软件可进行脱机数据分析,对受检者的 ASQ 超声图像选取 ROI 后可得到 Cm²值,获得肝纤维化分期诊断的定量信息。由原始回声信号获得的数据,减少了图像后处理对数据的影响。

将回声信号的统计学差异用频数直方图显示。如果是同质组织,如正常肝组织(斑点很小或无斑点),曲线峰值接近 100%,偏离很窄;如果组织不均匀,如纤维化的肝组织,曲线峰值较高伴有宽的偏离。红色曲线频数直方图(图 1B)范围内回声幅度,相当于正常强度回波的卡方直方图;蓝色曲线频数直方图相当于高强度回波的卡方直方图。本研究中每个受检者 3s 共 21 帧图像数据的平均值,所获得 ASQ 的 9 个定量参数,与病理 S 分期的相关分析显示,仅 Blue Average 与肝纤维化分期的相关性没有统计学意义。李荔等^[10]的研究发现蓝色卡方直方图曲线的标准差 Blue SD 呈无规律分布,本研究 Blue SD 与肝纤维化分期的相关系数为亦较低,为 -0.19,分析认为可能是由于构成蓝色卡方直方图曲线的样本是一组随机的高强度样本,来自于非均匀的肝脏结构所致。

Toyoda 等^[11]研究 148 例丙型肝炎患者的肝纤维化,分析 ASQ 定量参数中的 peak Cm²值与活检病理纤维化 F 分期 F0-F3 期具有较高的相关性,能区分 F3 期与 F2、F1、F0 期;F2 期与 F1、F0 期,P 值均 < 0.01,差异有统计学意义,但不能区分 F0 期与 F1 期。本研究 ASQ 定量参数中相关性较高的 Total Mode 和 BR ratio,相关系数为 0.47、0.50。Ricci 等^[12]对 77 例慢性乙肝/丙肝患者利用 ASQ 技术定量分析其肝纤维化病理 F 分期,相关分析显示 Cm² average 与肝纤维化分期的相关系数为 P = 0.56,与我们的研究结果 Total Mode 和 BR ratio 的相关系数相当。ASQ 参数中以 Total Mode 和 BR ratio 与病理分期的相关系数较高,分析 Total Mode 是 ROI 内所有获得的取样点 Cm²值出现频率最高的值,能够更全面反映肝组织原始回声信号的特点,对于肝组织的纤维化程度回声信号不均匀变

化更敏感。BR ratio 作为蓝、红直方图曲线下面积比值,当肝纤维化程度越高,肝原始回声信号不均匀且斑点增粗,蓝色曲线直方图的高度与宽度增加,曲线下面积明显增加。周琦^[13]等研究 ASQ 在肝硬化定量诊断中的应用,结果显示肝硬化患者的 BR ratio 显著高于正常健康对照组,肝硬化的回声信号具有极大的离散性,异常回声所占总体取样的数量大,BR ratio 可作为肝硬化定量诊断的一项直观、准确的重要指标。

Total Mode 和 BR ratio 在诊断肝纤维化各分期的 ROC 曲线下面积比较,仅 $S \geq 2$ 有统计学差异,即 Total Mode 在诊断肝纤维化分期 $S \geq 2$ 的 ROC 曲线下面积大于 BR ratio 的 AUROC。Total Mode 在 $S \geq 2$ 和 $S=4$ 的肝纤维化分期诊断价值属于中等,两参数在肝纤维化其他分期中的诊断效能相当。

超声组织结构声学定量技术(ASQ)能无创、定量行肝纤维化分期诊断,其中以 Total Mode 和 BR ratio 与病理分期的相关系数较高,在诊断价值比较中,Total Mode 在 $S \geq 2$ 和 $S=4$ 的肝纤维化分期诊断中达中等。

参考文献

- [1] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection[J]. J Hepatol, 2012, 57(1): 167-185.
- [2] LOK AS, MCMAHON BJ. Chronic hepatitis B: update 2009[J]. Hepatology. 2009, 50(12): 661-667.
- [3] 郑荣琴,吕明德,苏中振,等.超声评价肝脏炎症及纤维化程度的指标筛选[J].中国超声医学杂志, 2002, 18(1): 20-22.
ZHENG RQ, LV MD, SU ZZ, et al. Study on ultrasonographic variables for evaluating hepatic inflammation and fibrosis degrees[J]. Chin J Ultrasound Med, 2002, 18(1): 20-22.
- [4] 马芝倩,赵天慧,魏强,等.慢性乙型肝炎患者的超声综合评分及病理分级分期的相关性[J].医学影像学杂志, 2010, 20(12): 1832-1825.
MA ZQ, ZHAO TH, WEI Q, et al. Correlation between ultrasonography comprehensive score and pathological grade or stage in chronic hepatitis B[J]. J Med Imaging, 2010, 20(12): 1832-1825.
- [5] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)[J].中华流行病学杂志, 2011, 32(4): 405-415.
Chinese Society of Hepatology and Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B (2010 version) [J]. Chin J Epidemiol, 2011, 32(4): 405-415.
- [6] 周海,徐冰,徐霓霓,等. CT 和超声检查对轻度脂肪肝诊断价值的比较[J].首都医科大学学报, 2006, 27(4): 541-543.
ZHOU H, XU B, XU LL, et al. The comparison of diagnostic value between CT and ultrasonic examination in low-grade fatty liver [J]. J Capit Univ Med Sci, 2006, 27(4): 541-543.
- [7] DELONG ER, DELONG DM, CLARKE-PEARSON DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach[J]. Biometrics, 1988, 44(3): 837-845.
- [8] SONG HH. Analysis of correlated ROC areas in diagnostic testing[J]. Biometrics, 1997, 53(1): 370-382.
- [9] GETTY DJ, PICKETT RM, DORSI CJ, et al. Enhanced interpretation of diagnostic images [J]. Invest Radiol, 1988, 23(4): 240-252.
- [10] 李荔,秦玲,张求,等.声学结构定量技术对均匀性脂肪肝的定量研究[J].中华临床医师杂志(电子版), 2012, 6(24): 8051-8054.
LI L, QIN L, ZHANG Q, et al. Quantitative assessment of uniform fatty liver by the acoustic structure of quantitative techniques[J]. Chin J Clin (E Ed), 2012, 6(24): 8051-8054.
- [11] TOYODA H, KUMADA T, KAMIYAMA N, et al. B-mode ultrasound with algorithm based on statistical analysis of signals: evaluation of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C[J]. Am J Roentgenol, 2009, 193(4): 1037-1043.
- [12] RICCI P, MARIGLIANO C, CANTISANI V, et al. Ultrasound evaluation of liver fibrosis: preliminary experience with acousticstructure quantification (ASQ) software[J]. Radiol Med, 2013, 118(6): 995-1010.
- [13] 周琦,许永波,姜珏,等.声学组织定量技术定量诊断肝硬化的初步探讨[J].临床超声医学杂志, 2013, 15(10): 671-673.
ZHOU Q, XU YB, JIANG J, et al. Preliminary study on the quantitative diagnosis of liver cirrhosis by acoustic structure quantification technology[J]. J Clin Ultrasound in Med, 2013, 15(10): 671-673.