

Evaluation of liver fibrosis with contrast enhanced sonography

XIE Li-mei¹, GUO Qi-yong^{2*}, LIU Xin²

(1. Department of Ultrasound, 2. Department of Radiology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China)

[Abstract] **Objective** To observe clinical value of evaluating liver fibrosis with contrast enhanced ultrasonography. **Methods** The study included 32 patients with chronic virus hepatitis and 6 healthy controls. Under the mode of pulse-inversion harmonic imaging, bolus of ultrasound contrast agent was injected through cubital vein, and then hepatic artery arrival time (HAAT), portal vein arrival time (PVAT), and hepatic vein arrival time (HVAT) were recorded. The interval time between hepatic artery arrival time and hepatic vein arrival time (VAT) and the interval time between portal vein arrival time and hepatic vein arrival time (VVT) were calculated. **Results** HVAT, VAT and VVT were negatively correlated with the severity of liver fibrosis. Areas under ROC curve of HVAT, VAT, VVT were 0.83–0.84 when S4 liver fibrosis was taken as positive. **Conclusion** Contrast enhanced ultrasonography is of certain value for the diagnosis of severe liver fibrosis, but the accuracy for mild liver fibrosis is somehow limited.

[Key words] Liver fibrosis; Liver cirrhosis; Ultrasonography; Contrast media

超声造影评价肝纤维化

解丽梅¹, 郭启勇^{2*}, 刘 鑫²

(1. 中国医科大学附属盛京医院超声科, 2. 放射科, 辽宁 沈阳 110004)

[摘要] **目的** 评估应用超声造影评价肝纤维化的临床价值。**方法** 对慢性病毒性肝炎患者 32 例及健康对照组 6 名在反相脉冲谐波模式下, 经肘静脉注射超声造影剂 SonoVue, 记录造影剂到达肝动脉时间 (HAAT)、到达门静脉时间 (PVAT) 及到达肝静脉时间 (HVAT), 计算造影剂到达肝动脉与到达肝静脉间隔时间 (VAT) 和到达门静脉与到达肝静脉间隔时间 (VVT)。**结果** HVAT、VAT、VVT 与肝纤维化程度呈负相关, 中度及重度肝纤维化组 HVAT、VAT、VVT 缩短。以肝纤维化达到 S4 期为阳性判断标准, HVAT、VAT、VVT 的 ROC 曲线下面积为 0.83~0.84。**结论** 超声造影对重度肝纤维化的诊断具有一定临床价值, 但在诊断轻度肝纤维化的准确性方面存在欠缺。

[关键词] 肝纤维化; 肝硬化; 超声检查; 造影剂

[中图分类号] R575.1; R445.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2009)08-1447-03

慢性肝病是一个世界性的问题, 准确评估肝纤维化程度对于患者的诊断和治疗非常重要。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, 而超声造影技术为评价肝脏血流动力学变化提供了新的手段, 但在评价肝纤维化方面还缺乏系统性研究。本文通过分析肝脏超声造影结果与肝纤维化程度之间的相关性, 探讨应用超声造影评价肝纤维化的临床价值。

1 资料与方法

[基金项目] 辽宁省教育厅高等学校科研项目计划(2008742)。

[作者简介] 解丽梅(1972-), 女, 辽宁辽阳人, 博士, 副教授。研究方向: 超声造影的应用研究。E-mail: xielimei72@sina.com

[通讯作者] 郭启勇, 中国医科大学附属盛京医院放射科, 110004。

E-mail: guoqy@vip.sina.com

[收稿日期] 2009-01-04 **[修回日期]** 2009-04-19

1.1 一般资料 收集我院 2007 年 1 月—2007 年 10 月慢性病毒性肝炎患者 32 例, 男 18 例, 女 14 例, 平均年龄(36.9 ± 10.2)岁, 其中慢性乙型肝炎 25 例, 慢性丙型肝炎 7 例。将 32 例患者分为 4 组: 无纤维化组(S₀期): 7 例; 轻度肝纤维化组(S₁~S₂期): 11 例; 中度肝纤维化组(S₃期): 6 例; 重度肝纤维化组(S₄期): 8 例。全部病例经肝组织穿刺活检确诊。健康对照组 6 名, 其中男 4 名, 女 2 名, 平均年龄(33.5 ± 13.4)岁。年龄在 18 岁以下或肝脏存在局灶性病变或患有高血压、心脏病等循环系统疾病者不纳入本研究。全部受试者均签署知情同意书。

1.2 方法与步骤

1.2.1 肝脏穿刺活检 受检者左侧卧位, 常规消毒、铺巾, 在超声监视下应用穿刺探头按 90°引导线进行定位, 以 5% 利多卡因局部麻醉, 穿刺针按引导路径进行肝组织活检, 活检组织

长 1~2 cm。

1.2.2 组织病理学检查 将活检取得的肝组织以 10% 甲醛固定 48 h 以上,石蜡包埋,切片厚度约 4 μm,然后进行 HE 染色、Masson 染色、网状纤维染色。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。

1.2.3 超声造影检查及图像分析 肝脏穿刺活检后第 2 天进行超声造影检查。受检者取仰卧位,在基波状态下于右肋间斜切使门静脉及肝中静脉显示在同一切面上。切换至反相脉冲谐波超声造影程序,机械指数:0.09,增益:46,焦点:10 cm,动态范围:72。全部实验过程中超声造影预设条件始终保持不变。采用 Bracco 公司微泡声学造影剂 SonoVue,使用前先向 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。按 0.03 ml/kg 剂量经肘静脉团注造影剂混悬液,快速尾随注射 5 ml 生理盐水。从注射造影剂即刻开始计时,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 (hepatic artery arrival time, HAAT)、到达门静脉时间 (portal vein arrival time, PVAT) 以及到达肝静脉时间 (hepatic vein arrival time, HVAT),即相应血管内开始出现造影剂的时间。计算造影剂到达肝动脉与到达肝静脉间隔时间 (HVAT-HAAT, VAT) 和到达门静脉与到达肝静脉间隔时间 (HVAT-PVAT, VVT)。

1.3 统计学分析 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不同组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用最小显著差法 (LSD)。

表 1 各组造影剂到达肝内血管时间比较($\bar{x} \pm s$)

参数	无纤维化组 (n=7)	轻度 肝纤维化组 (n=11)	中度 肝纤维化组 (n=6)	重度 肝纤维化组 (n=8)	对照组 (n=6)
HAAT(s)	13.14±0.90	13.73±1.01	13.67±2.07	13.89±1.13	13.17±1.47
PVAT(s)	15.86±0.90	16.27±1.10	16.33±1.51	16.50±0.93	16.00±1.55
HVAT(s)	29.00±3.92	28.27±2.97	25.50±2.74 ^{**}	24.13±2.36 ^{**▲}	28.83±1.47
VAT(s)	15.86±3.18	14.55±3.62	11.83±2.66 ^{**}	10.25±1.10 ^{**▲}	15.67±1.21
VVT(s)	13.14±3.58	12.00±3.49	9.17±2.07 ^{**}	7.63±1.77 ^{**▲}	12.83±1.47

注: * :与对照组比较, $P < 0.05$; #:与无纤维化组比较, $P < 0.05$; ▲:与轻度肝纤维化组比较, $P < 0.05$

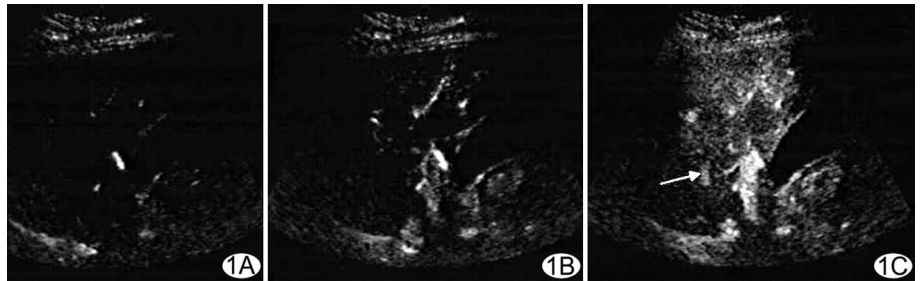


图 1 重度肝纤维化超声造影图 A. HAAT:13 s; B. PVAT:16 s; C. HVAT:23 s(箭)

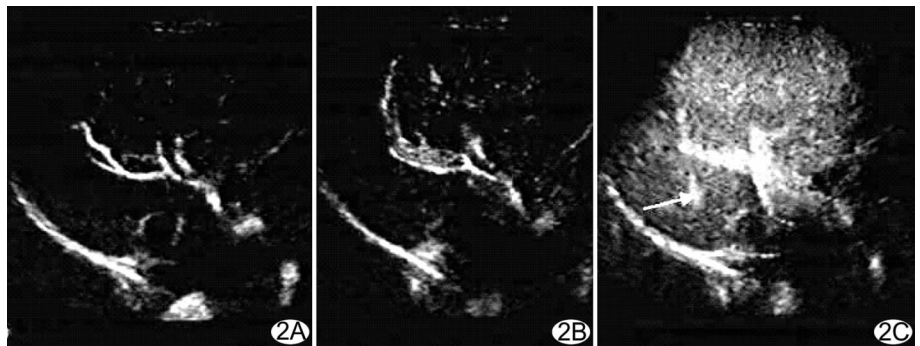


图 2 正常肝脏超声造影图 A. HAAT:13 s; B. PVAT:15 s; C. HVAT:30 s(箭)

各指标与肝纤维化程度进行 Spearman 等级相关分析。对于组间比较差异有统计学意义的指标,分别以肝纤维化超过 S₁ 期和达到 S₄ 期为判定肝纤维化和重度肝纤维化的标准,应用接受者工作特性 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析评价其诊断肝纤维化的价值。采用 SPSS 10.0 软件行统计学分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 2 超声造影结果与肝纤维化程度相关性

参数	HAAT	PVAT	HVAT	VAT	VVT
r	-0.03	-0.13	-0.54	-0.57	-0.57
P	0.13	0.09	<0.01	<0.01	<0.01

2 结果

2.1 各组造影剂到达肝内血管时间比较 所有受检者在进行超声造影检查过程中及结束后均未出现任何不良反应。各组 HAAT、PVAT 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。中度肝纤维化组 HVAT、VAT、VVT 较对照组、无纤维化组缩短 ($P < 0.05$);重度肝纤维化组 (图 1) HVAT、VAT、VVT 较对照组 (图 2)、无纤维化组、轻度肝纤维化组缩短 ($P < 0.05$,表 1)。

2.2 超声造影结果与肝纤维化程度相关性 HVAT、VAT、VVT 与肝纤维化程度呈负相关 ($P < 0.01$),HAAT、PVAT 与肝纤维化程度无相关性 ($P > 0.05$,表 2)。

2.3 超声造影诊断肝纤维化的 ROC 曲线分析见表 3、图 3。

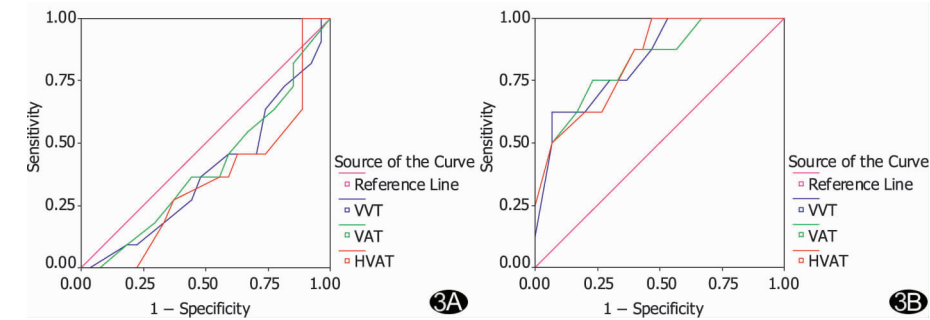


图3 HVAT、VAT、VVT ROC 曲线分析 A. 肝纤维化超过 S₁ 期为阳性判断标准; B. 肝纤维化达到 S₄ 期为阳性判断标准

参数	肝纤维化超过 S ₁ 期			肝纤维化达到 S ₄ 期		
	曲线下面积	95% CI	P	曲线下面积	95% CI	P
HVAT(s)	0.35	0.16 ~ 0.54	0.15	0.84	0.69 ~ 0.98	<0.01
VAT(s)	0.40	0.21 ~ 0.60	0.36	0.83	0.67 ~ 0.99	<0.01
VVT(s)	0.38	0.19 ~ 0.58	0.27	0.83	0.68 ~ 0.98	<0.01

3 讨论

微泡声学造影剂属于血池性造影剂,局限于血管腔内而不进入血管外间隙,具有较强的散射作用,可以增强多普勒信号强度和实质性脏器的灰阶显像。微泡声学造影剂的血流动力学效应与红细胞相似,因此有学者将超声造影技术用于评估肝脏血流动力学变化^[4-9]。研究认为团注微泡造影剂可用于估计造影剂通过肝脏的时间^[3-5]。在肝纤维化的形成与发展过程中,血流动力学改变将对肝脏灌注产生复杂影响。有作者选择肝硬化患者、无硬化弥漫性肝病患者及健康对照者作为研究对象,经外周静脉团注微泡声学造影剂 SonoVue,发现肝硬化患者造影剂到达肝静脉时间提前,即 HVAT 缩短^[7-8]。超声造影为评估肝硬化血流动力学改变提供了有价值的功能信息,但目前对于肝纤维化阶段的研究尚少^[4,9]。

本研究在脉冲反相谐波模式下经肘静脉团注造影剂 SonoVue,分析不同程度肝纤维化 HAAT、PVAT、HVAT 变化规律,并计算 VAT、VVT,结果表明,中度及重度肝纤维化组 HVAT、VAT、VVT 缩短,而各组间 HAAT、PVAT 比较差异无统计学意义,HVAT、VAT、VVT 与肝纤维化程度呈负相关,即随着肝纤维化的加重,HVAT、VAT、VVT 呈缩短趋势。肝纤维化进展过程中肝小叶结构的破坏以及微循环的重建导致肝内血流动力学发生改变,推测肝内分流^[4-5]等肝脏血流动力学变化是 HVAT、VAT、VVT 缩短的重要原因。本研究结果与 Searle 等^[9]的研究结果相似,但有作者发现无硬化弥漫性肝病组与对照组造影剂到达肝静脉时间无显著性差异^[8-9],原因可能是研究分组方法较为简单,即只区分了有或无肝硬化,并未进行肝纤维化程度的详细分期,肝病组所包含的轻度肝纤维化病例可能会偏多,使肝纤维化 S₃ 期病例的超

声造影特点未能充分体现出来。

本研究 ROC 曲线分析表明,如果以肝纤维化超过 S₁ 期为诊断肝纤维化的标准,HVAT、VAT、VVT 对肝纤维化无诊断价值 ($P > 0.05$);以肝纤维化达到 S₄ 期为诊断重度肝纤维化的标准,三者的曲线下面积为 0.83 ~ 0.84 ($P < 0.05$),说明 HVAT、VAT、VVT 诊断重度肝纤维化有一定的准确性。从各指标 ROC 分析还可以看出,以肝纤维化达到 S₄ 期为阳性判断标准,HVAT、VAT、VVT 的曲线下面积置信区间相互重叠,亦即这些指标诊断重度肝纤维化的准确性无差别。

[参考文献]

[1] Ma CM, Guo QY, Liao W, et al. Experimental study of CT perfusion imaging in rabbits with liver fibrosis. Chin J Med Imaging Technol, 2007, 23(5): 641-644.
马春梅, 郭启勇, 廖伟, 等. CT 灌注成像在兔肝纤维化模型的研究. 中国医学影像技术, 2007, 23(5): 641-644.

[2] Wang QS, Guo QY, Liang CH, et al. Diffusion weighted MR imaging in experimental liver fibrosis model in rabbits: preliminary study. Chin J Med Imaging Technol, 2007, 23(7): 952-955.
王秋实, 郭启勇, 梁长虹, 等. MR 弥散加权成像在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(7): 952-955.

[3] Lewin M, Poujol-Robert A, Boëlle PY, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. Hepatology, 2007, 46(3): 658-665.

[4] Lim AK, Taylor-Robinson SD, Patel N, et al. Hepatic vein transit times using a microbubble agent can predict disease severity non-invasively in patients with hepatitis C. Gut, 2005, 54(1): 128-133.

[5] Pedersen JF, Larsen VA, Bytzer P, et al. Hepatic transit time of ultrasound contrast in biopsy characterized liver disease. Acta Radiologic, 2005, 46(6): 557-560.

[6] Giuseppetti GM, Argalia G, Abbattista T. Liver cirrhosis: evaluation of haemodynamic changes using an ultrasound contrast agent. EJR, 2004, 51(1): 27-33.

[7] Abbattista T, Ridolfi F, Ciabattini E, et al. Diagnosis of liver cirrhosis by transit-time analysis at contrast-enhanced ultrasonography. Radiol Med, 2008, 113(6): 860-874.

[8] Ridolfi F, Abbattista T, Marini F, et al. Contrast-enhanced ultrasound to evaluate the severity of chronic hepatitis C. Dig Liver Dis, 2007, 39(10): 929-935.

[9] Searle J, Mendelson R, Zelesco M, et al. 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(2): 130-133.