

- 56(7):486–489.
- [47] 郭玲, 沈定霞. 基质辅助激光解析电离飞行时间质谱技术在临床微生物检测中的应用 [J]. 临床检验杂志, 2012, 1(2):111–113.
- [48] Mir-Cros A, Codina G, Martín-Gómez MT, et al. Emergence of *Bordetella holmesii* as a causative agent of whooping cough, Barcelona, Spain [J]. Emerg Infect Dis, 2017, 23(11):1856–1859.
- [49] Livovsky DM, Leibowitz D, Hidalgo-Grass C, et al. *Bordetella holmesii* meningitis in an asplenic patient with systemic lupus erythematosus [J]. Med Microbiol, 2012, 61(Pt 8):1165–1167.
- (2020-05-22 收稿 2021-01-18 修回)
(本文编辑 赵雅琳)

超声技术在肝纤维化诊断中的应用进展

张倩, 李志艳

[摘要] 肝纤维化是临床上各类慢性肝病进行性发展的重要病理过程之一, 可进一步发展为肝硬化甚至肝癌。肝纤维化的早期诊断对预防各类肝病发展为肝硬化及肝癌具有重要意义。肝穿刺活检是诊断肝纤维化的“金标准”, 但其具有创伤性, 易引起多种并发症, 目前无法作为常规筛查手段。近年来, 超声检查技术作为一种无创性肝纤维化诊断方法在临床上得到越来越多的应用, 并取得了诸多进展。本文就超声技术在肝纤维化诊断方面的研究现状作一综述。

[关键词] 超声; 弹性成像; 诊断; 慢性肝病; 肝纤维化; 肝硬化; 肝癌; 穿刺活检

[中国图书资料分类号] R445.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-8134(2021)02-0177-04

DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2021.02.020

Ultrasonography application progress in liver fibrosis diagnosis

ZHANG Qian, LI Zhi-yan*

Graduate School, HeBei North University, Zhangjiakou 075000, China

*Corresponding author, E-mail: lzyyuer@sina.com

[Abstract] Hepatic fibrosis is a key pathological process of progressive development of all kinds of chronic liver diseases in clinical setting, and may further develop into cirrhosis and liver cancer. Early diagnosis of liver fibrosis is of great significance for preventing the development of various liver diseases into cirrhosis and liver cancer. Liver puncture biopsy is the “gold standard” for the diagnosis of liver fibrosis, but it cannot be used as a routine screening method at present due to its traumatic outcome and susceptibility to various complications. In recent years, the technology of ultrasonography has been increasingly applied in clinical setting and achieved some progresses, as a non-invasive method for the diagnosis of liver fibrosis. This paper reviews the research status of ultrasonography in the diagnosis of liver fibrosis.

[Key words] ultrasound; elastography; diagnose; chronic liver disease; liver fibrosis; cirrhosis; liver cancer; puncture biopsy

近年来, 各种原因导致的慢性肝病发病率逐渐增高^[1], 且发病年龄有年轻化的趋势。肝纤维化是多种肝病进展的重要病理过程之一, 患者可由肝纤维化逐渐进展至肝硬化, 甚至肝癌, 严重威胁着患者的生命安全。因此, 早期发现并准确评估肝纤维化分期对治疗肝纤维化有着重要作用。目前, 临床主要有 3 种方法诊断肝纤维化: 肝穿刺活检、血清标志物检测及影像学检查。肝穿刺活检被认为是肝纤维化诊断的“金标准”, 但它是一种有创检查, 不宜作为长期随访的检查手段, 且准确性受取样标本限制, 存在一定误差^[2-5]。血

清标志物检测缺乏组织特异性, 其检测水平受多种代谢因素影响^[6-8], 评估肝纤维化的能力受限。影像学检查主要有超声、CT 及磁共振, 超声技术操作简便, 成本较 CT 及磁共振低, 是当前评估肝纤维化的首选方法。本文就目前超声技术在肝纤维化诊断方面的研究现状作一简要综述。

1 超声弹性成像对肝纤维化的诊断

超声弹性成像是近年来应用较多的一种新型超声检查技术, 通过将组织受压前后回声信号移动幅度的变化转化为实时彩色图像, 对图像进行数字信号或数字图像处理, 进而获取组织内部弹性模量的变化^[9-10]。临床上应用较多的弹性成像技术主要有瞬时弹性成像 (transient elastography, TE)、应变力弹性成像、实时组织超声弹性成像

[基金项目] 国家自然科学基金 (81471680)

[作者单位] 075000 张家口, 河北北方学院研究生学院 (张倩); 518112 深圳, 南方科技大学第二附属医院超声科 (李志艳)

[通信作者] 李志艳, E-mail: lzyyuer@sina.com

(real-time tissue elastography, RTE) 及声辐射力脉冲弹性成像 (acoustic radiation force impulse imaging, ARFI)。其中, ARFI 技术又包括剪切波速度成像 (shear wave speed imaging, SWSI) 和二维剪切波弹性成像 (two-dimensional shear wave elastography, 2D-SWE) 等^[11]。

1.1 TE TE 技术是将超声换能器探头安装在振动器轴上, 通过传感器传递振幅适中和低频的振动, 从而产生由下层组织传播的弹性剪切波, 并通过脉冲回波超声来采集、跟踪, 测量其在体内的传播速度, 最后根据特定算法将剪切波速度转换为硬度值。肝脏质地越硬, 超声剪切波在肝内的传播速度越快, 得到的肝脏硬度值 (liver stiffness measure, LSM) 越大。TE 技术目前已被 WHO、美国肝病学会、欧洲肝病协会及我国《慢性乙型肝炎防治指南》推荐为评估慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB)、慢性丙型肝炎 (chronic hepatitis C, CHC) 患者肝纤维化程度的重要方法^[12-15], 此外, 随着 TE 技术的不断发展, 其应用不再局限于病毒性肝炎, 也逐步开始应用于酒精性肝炎、药物性肝损伤、原发性胆汁性肝硬化等慢性肝病导致的肝纤维化的评估中。Lima 等^[16]将 117 例成人肝血吸虫病患者分为无纤维化、轻中度纤维化和重度纤维化 3 组, 每组的平均 LSM 分别为 4.7 kPa、9.3 kPa、10.3 kPa, 3 组之间的 LSM 差异有统计学意义。进一步研究发现, 轻中度纤维化及重度纤维化的 ROC 曲线下面积分别为 0.927、0.791。诊断轻中度纤维化的最佳截断值为 6.1 kPa, 敏感度为 88.3%, 特异度为 82.5%, 准确度为 86%。诊断重度纤维化的截断值为 8.9 kPa, 敏感度为 69.0%, 特异度为 75.0%, 准确度为 73%。结果表明, TE 技术在血吸虫性肝纤维化的诊断中是有效的, LSM 与血吸虫病的临床表现有很强的相关性。武永萍等^[17]用 FibroTouch 检测仪 (海斯凯尔公司) 对 220 例 CHB 患者的 LSM 进行检测, 并与患者病理结果比对, 发现 LSM 与肝纤维化程度呈正相关, TE 技术在诊断肝纤维化 S1 ~ S4 期时的临界值分别为 6.2 kPa、7.6 kPa、9.1 kPa、10.5 kPa, 其诊断的特异度分别为 81.2%、77.5%、94.3%、97.8%, 灵敏度分别为 71.2%、74.6%、86.2%、87.9%, 研究结果表明 TE 技术对肝纤维化程度的诊断, 特别是 S3 期以上的肝纤维化的诊断特异度和灵敏度更高。但是该技术会受转氨酶升高、肋间隙过窄、肥胖、胆囊及肝内较大管道系统等因素的影响, 且因无图像辅助, 取样精确度受到一定限制^[18-19]。

目前, 临床应用较多的弹性成像检测设备主

要有两种, 法国 Echosens 公司生产的 FibroScan 及我国海斯凯尔公司自主研发的 FibroTouch。上述两种仪器均可通过测量 LSM 及受控衰减参数对肝纤维化的程度进行评估。段维佳等^[20]以病理结果为金标准, 对比分析 FibroScan 及 FibroTouch 诊断不同分期肝纤维化的价值, 发现两种系统对肝纤维化的诊断效能均较高, 且差异无统计学意义。代炼等^[21]研究也得出类似结论。但是, 国外对 FibroTouch 系统相关研究较少, 尤其是关于酒精性肝炎、药物性肝损伤、原发性胆汁性肝硬化等慢性肝炎导致的肝纤维化的诊断效能的评估尚须进一步研究。

1.2 ARFI ARFI 技术是在二维超声基础上, 观察超声换能器产生的高能、短时程声辐射力脉冲束, 受测组织在发生瞬间微米级 (1 ~ 10 μm) 的改变后产生横向剪切波, 再根据特定算法用剪切波横向传播速度来进行组织弹性模量的评估。其不仅用于肝纤维化的评估, 也可应用于肝脏良恶性疾病的鉴别^[22-23]。有学者应用 ARFI (德国西门子 Acuson S 2000 彩色多普勒超声诊断仪) 及 TE (法国 Echosens 公司的 Fibroscan) 技术对 189 例 CHB 患者进行检查, 发现这两种技术诊断肝纤维化 S2 ~ S4 期的 ROC 曲线下面积差异无统计学意义, 但是 ARFI 诊断成功率高于 TE (100% *vs.* 95.23%)^[24]。这可能与 ARFI 技术在二维超声辅助下, 有针对性地对可疑区域实施检查, 避免主观性误差有关。此外, ARFI 技术可有效避免肝内管道系统的干扰, 并且可以应用于腹腔积液的患者。但 ARFI 技术也存在不足之处, 比如测量结果易受呼吸运动影响, 无法实时追踪组织运动情况, 无法避免肥胖患者过量脂肪对测量结果的影响。

2D-SWE 技术是通过向组织发射声辐射力脉冲, 使组织发生形变并在不同深度聚焦形成 “Mach cone” 效应, 从而产生剪切波, 然后通过检测不同横向位置剪切波到达时间上的差异, 分析剪切波在组织内的传播速度, 进而得到组织的弹性模量。该技术与其他几种弹性成像技术相比, 传播效率更高, 可防止声波聚集效应导致检查结果出现误差^[25-26]。黄建新等^[27]对 32 例 CHB 患者进行 2D-SWE (法国声科公司 Supersonics Imaging Aixplorer 型诊断仪器) 检查, 结果发现 2D-SWE 的弹性模量值在 S1 ~ S3 期之间差异有统计学意义, 且弹性模量值与肝纤维化病理分期呈正相关, 表明 2D-SWE 用于肝纤维化诊断具有可靠性。此外, 通过系统评价 2D-SWE、TE 及 ARFI 3 种成像技术在 CHC 患者肝纤维化分级中的价值, 发现

2D-SWE 技术拥有较大的取样区, 可对肝脏整体的纤维化情况做出判断, 避免了主观因素影响, 可获得更高的诊断效能。该技术有望成为肝纤维化无创诊断的首选方法, 值得临床推广应用^[28-29]。

1.3 RTE RTE 技术在早期肝纤维化的诊断中应用较为广泛, 其原理是利用灰阶或彩色编码成像技术, 以图像形式展示组织受到内部或外部动静态激动的位移变化, 并以不同颜色标记组织的硬度变化, 红色表示硬度较小, 蓝色表示硬度较大, 绿色表示硬度适中。目前, RTE 技术可使用弥散定量分析软件对取样区进行分析, 综合多项弥散定量分析弹性特征量得出患者的肝纤维化指数 (liver fibrosis index, LFI), 进而辅助肝纤维化的诊断^[30]。段海珊等^[31]对 146 例 CHB 患者进行 RTE 检查, 发现患者 LFI 与肝硬化分期呈正相关, 当诊断肝纤维化的临界值为 2.81 时, 其诊断准确度和特异度均 > 70%。

由于 RTE 技术是一种压迫成像技术, 对于较浅部位组织器官探测效果较好, 对较深部位组织器官, 因外力作用后发生的形变及位移不明显, 检测灵敏度会降低。

2 超声血流动力学对肝纤维化的诊断

肝纤维化患者早期即可出现肝脏微循环及血流动力学的改变。肝纤维化一个重要病理特征是肝小叶胶原纤维相互连接形成纤维间隔, 破坏了正常肝血管结构, 导致肝脏血流减少, 增加肝内血管阻力, 导致肝内血管动脉化, 进而形成各种异常吻合支。此外, 发生肝纤维化时除了肝细胞受损外, 旁分泌和自分泌功能也参与其中, 如机体产生的一氧化氮通常会减少, 无法通过舒张血管维持肝窦内自动调节, 导致肝内阻力增加, 进而机体出现高动力循环, 出现血流动力学的改变^[32-33]。王诚等^[34]对 148 例非酒精性脂肪性肝病及 60 例健康志愿者的血流动力学进行分析, 研究发现肝动脉血流阻力指数与患者肝纤维化评分呈正相关, 并且患者门静脉峰值、门静脉平均流速较健康者显著升高, 提示患者出现血流动力学变化。

此外, 新型超声造影剂作为血池示踪剂, 可准确反映出肝脏的微循环血流动力学变化。造影剂经外周静脉注入, 经肺循环进入肝脏, 可实时观察肝脏血流动力学改变。李雅桃^[35]将 123 例 CHB 患者根据肝纤维化程度分为轻度、中度、重度 3 组, 利用超声造影方法, 对比 3 组超声造

影剂门静脉到达时间、肝静脉到达时间 (hepatic vein arrival time, HVAT)、肝动脉到达时间, 同时计算肝动-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), 发现随着肝纤维化程度的加重, HVAT、HA-HVTT 及 PV-HVTT 逐渐缩短, 差异有统计学意义, 提示超声造影定量参数 HVAT、HA-HVTT 及 PV-HVTT 对判断肝纤维化血流动力学的变化敏感度较好, 是无创诊断肝纤维化的可靠指标。

3 展 望

随着科技的发展, 用于肝纤维化检查的新型超声技术越来越多, 其以无创性、成本低、可反复使用等优点, 在临床评估肝纤维化程度上广受欢迎。尤其是弹性成像技术通过分析组织弹性模量的独特优势, 在临床上应用颇多, 有望成为无创诊断肝纤维化的技术手段。

【参考文献】

- [1] 中国中西医结合学会肝病专业委员会. 肝纤维化中西医结合诊疗指南 (2019 年版) [J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(7):494-504.
- [2] Hadeji A, Degré D, Trépo E, *et al.* Noninvasive diagnosis in alcohol-related liver disease [J]. Health Sci Rep, 2020, 3(1):e146. DOI: 10.1002/hsr2.146.
- [3] 凌文武, 卢强, 邱婷婷, 等. 肝纤维化的超声诊断应用进展[J]. 四川医学, 2017, 38(5):585-588.
- [4] Wu L, Shen Y, Li F. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis: a review of current imaging modalities [J]. Gastroenterol Hepatol, 2020, 43(4):211. DOI: 10.1016/j.gastre.2019.11.006.
- [5] Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive assessment of liver disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease [J]. Gastroenterology, 2019, 156(5):1264-1281.
- [6] Wang M, Liu R, Liang Y, *et al.* Iron overload correlates with serum liver fibrotic markers and liver dysfunction: potential new methods to predict iron overload-related liver fibrosis in thalassemia patients [J]. United European Gastroenterol J, 2017, 5(1):94-103.
- [7] Lim AK. Abnormal liver function tests associated with severe rhabdomyolysis [J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(10):1020-1028.
- [8] 李莎莎, 陈艳, 曲建慧, 等. 恩替卡韦联合复方鳖甲软肝片治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的临床效果评价[J]. 传染病信息, 2019, 32(2):119-121, 138.
- [9] Ozturk A, Grajo JR, Dhyani M, *et al.* Principles of ultrasound elastography [J]. Abdominal radiology, 2018, 43(4):773-785.
- [10] Karam AR, Beland MD. Liver ultrasound elastography: review of techniques and clinical applications [J]. R I Med J, 2020, 103(5):26-29.
- [11] 付甜甜, 丁红. 《肝脏超声弹性成像: 2018 年世界超声医学和生物学联合会指南更新》摘译 [J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(1):60-64.
- [12] World Health Organization. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection [M].

- Geneva: WHO, 2015.
- [13] Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, *et al.* AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B [J]. *Hepatology*, 2016, 63(1):261–283.
- [14] European Association for Study of Liver, Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hgado. EASL-ALEH clinical practice guidelines: non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis [J]. *J Hepatol*, 2015, 63(1):237–264.
- [15] 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 (2015 年更新版) [J]. *中国肝脏病杂志 (电子版)*, 2015, 7(3):1–18.
- [16] Lima LM, Lacet CM, Parise ER. Evaluation of hepatic fibrosis by elastography in patients with schistosomiasis mansoni [J]. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2020, 114(7):531–537.
- [17] 武永萍, 魏占芳, 石栓柱, 等. 瞬时弹性超声成像在评价乙型肝炎肝纤维化严重程度中的价值 [J]. *肝脏*, 2019, 24(8):905–907.
- [18] Agbim U, Asrani SK. Non-invasive assessment of liver fibrosis and prognosis: an update on serum and elastography markers [J]. *Expert Rev Gastroent*, 2019, 13(4):1–14.
- [19] 沈斐斐, 徐铭益, 曲颖, 等. 瞬时弹性成像技术对慢性肝病肝纤维化分期诊断价值的 meta 分析 [J]. *胃肠病学*, 2017, 22(4):218–223.
- [20] 段维佳, 王小明, 王宇, 等. FibroTouch 和 FibroScan 检测评估慢性乙型肝炎患者肝纤维化程度的诊断价值 [J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2018, 32(4):399–402.
- [21] 代炼, 王左, 张海宇, 等. FibroScan 与 FibroTouch 对肝脏硬度及脂肪定量的检测效能对比研究 [J]. *湖南师范大学学报 (医学版)*, 2020, 17(1):94–98.
- [22] 肖蕾, 王佳佳, 张靖, 等. ARFI 技术在肝脏占位性病变鉴别诊断中的应用价值 [J]. *影像研究与医学应用*, 2020, 4(5):88–89.
- [23] Gani RA, Hasan I, Sanityoso A, *et al.* Evaluation of acoustic radiation force impulse (ARFI) for fibrosis staging in chronic liver diseases [J]. *Acta Medica Indonesiana*, 2017, 49(2):128–135.
- [24] 张大鹏, 陈敏, 刘阳, 等. 声脉冲辐射力成像与瞬时弹性成像诊断慢性乙型肝炎肝纤维化的对比研究 [J]. *临床超声医学杂志*, 2016, 18(1):21–24.
- [25] Herrmann E, de Lédinghen V, Cassinotto C, *et al.* Assessment of biopsy-proven liver fibrosis by two-dimensional shear wave elastography: an individual patient data-based meta-analysis [J]. *Hepatology*, 2018, 67(1):260–272.
- [26] 崔艾琳, 王佳冰, 徐莉力, 等. 二维剪切波弹性成像与瞬时弹性成像对慢性乙型肝炎患者肝纤维化诊断效能的探讨 [J]. *临床超声医学杂志*, 2018, 20(12):819–822.
- [27] 黄建新, 戴琳, 张妍琰, 等. 二维剪切波弹性成像定量评估慢性乙肝患者早期肝纤维化程度的临床应用 [J]. *黑龙江医药*, 2019, 32(3):535–539.
- [28] 肖颖. 不同弹性成像技术对慢性丙肝病患者肝纤维化分级应用价值的荟萃分析 [D]. 南昌: 南昌大学, 2019.
- [29] Kamarajah SK, Chan WK, Nik Mustapha NR, *et al.* Repeated liver stiffness measurement compared with paired liver biopsy in patients with non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Hepatol Int*, 2018, 12(1):44–55.
- [30] 刘雪芹, 骆雁翎, 张迎春, 等. 超声弹性成像与弥散定量分析评估肝纤维化程度 [J]. *现代仪器与医疗*, 2018, 24(1):10–12.
- [31] 段海珊, 蒋黎, 刘慧敏, 等. 实时超声弹性成像在诊断慢性乙型肝炎肝纤维化程度中的应用价值 [J]. *西部医学*, 2019, 31(11):123–127.
- [32] Poisson J, Lemoine S, Boulanger C, *et al.* Liver sinusoidal endothelial cells: physiology and role in liver diseases [J]. *J Hepatol*, 2017, 66(1):212–227.
- [33] Ruat M, Chavarria L, Campreciós G, *et al.* Impaired endothelial autophagy promotes liver fibrosis by aggravating the oxidative stress response during acute liver injury [J]. *J Hepatol*, 2019, 70(3):458–469.
- [34] 王诚, 陈厚斌, 马龙, 等. 肝动脉血流阻力指数对非酒精性脂肪性肝病患者进展期肝纤维化的评估价值 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34(12):97–100.
- [35] 李雅桃. 不同程度慢性乙型肝炎肝纤维化患者超声造影及血清学指标的变化 [J]. *慢性病学杂志*, 2020, 21(1):154–155.

(2020-06-16 收稿 2021-03-19 修回)

(本文编辑 揣征然)