

· 综述 ·

## 超声新技术评估肝纤维化进程的临床应用进展

庄园 综述 丁红 审校

复旦大学附属中山医院超声诊断科, 上海市影像医学研究所, 上海 200032

**【摘要】** 临床上准确评估肝纤维化程度对慢性肝病患者的治疗和预后具有重要意义。超声造影和声弹性成像技术分别从微循环和弹性硬度方面间接评估肝纤维化程度, 具有无创、便捷和准确率高的优点。本文重点综述超声新技术在肝纤维化评价中的临床价值。

**【关键词】** 肝纤维化; 慢性肝病; 超声; 临床应用

中图分类号: R445.1 文献标志码: A 文章编号: 1008-617X(2015)01-0067-05

**Clinical value of new ultrasonographic techniques in evaluation of liver fibrosis** ZHUANG Yuan, DING Hong (Department of Ultrasound, Zhongshan Hospital, Fudan University; Shanghai Institute of Medical Imaging, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: DING Hong E-mail: ding.hong@zs-hospital.sh.cn

**【Abstract】** Accurate evaluation of liver fibrosis is crucial for therapeutic management and prognosis in patients with chronic liver diseases. Contrast-enhanced ultrasonography and sonoelastography can indirectly assess liver fibrosis by non-invasively analyzing hepatic microcirculation and liver stiffness, respectively, with the advantage of easy operation and high accuracy. This article emphasizes in reviewing the clinical value of new ultrasonographic techniques in the assessment of liver fibrosis.

**【Key words】** Liver fibrosis; Chronic liver disease; Ultrasonography; Clinical application

肝纤维化是许多肝脏疾病,特别是慢性肝病的一个共同病理基础,早期可被逆转;但若病因持续存在,可发展为失代偿期肝硬化甚至肝癌。因此,及时准确地评估肝纤维化程度对慢性肝病患者治疗方案选择、病情监测及预后判断具有重要意义。作为肝纤维化诊断与分级金标准的肝组织活检是有创性检查,不作为随访肝纤维化进展的首选,临床上迫切需要寻找安全、可靠的肝纤维化检测方法。近年来超声技术发展迅速,除基于形态学变化的灰阶超声和基于血流动力学变化的彩色多普勒超声外,超声造影(contrast-enhanced ultrasonography)、声弹性成像(sonoelastography)等新技术还可从微循环、弹性硬度等方面加强对肝纤维化的诊断和认识,使肝纤维化的定量评估有了新的发展。本文就不同超声手段在评价肝纤维化中的临床价值作一综述。

### 1 在检测肝纤维化方面的临床应用

肝纤维化程度是慢性肝病患者治疗方案选

择的重要指标之一,临床上对显著肝纤维化( $F \geq 2$ 级)患者可考虑应用抗病毒药物<sup>[1]</sup>。因此,肝纤维化的准确评估显得极其重要。

#### 1.1 传统超声

灰阶超声通过二维图像显示肝脏形态、结构及回声改变来诊断肝纤维化或肝硬化,但其不仅受仪器等客观条件的影响,还受对声像图主观认识差别的人为影响,所以在诊断肝纤维化方面特异性较低。彩色多普勒和频谱多普勒超声在灰阶超声的基础上,通过分析肝动脉、门静脉、脾静脉血流流速曲线来反映血流动力学变化,并在一定程度上区分肝纤维化程度。但血流参数对明确肝纤维化分级不够可靠,因为患者体型、心搏量、呼吸、血管形态及位置深浅等因素均会导致数据不具有重复性。目前临床上也较少单独应用彩色多普勒及频谱多普勒指标评价肝纤维化。

#### 1.2 超声造影技术

肝脏发生纤维变性时,肝内外血流动力学和

微循环发生改变。作为肝内高阻力的一种代偿,肝动脉、门静脉血液绕过肝血窦直接进入肝静脉系统。血池型微泡造影剂可作为示踪剂反映肝脏微循环的这一改变,主要表现为造影剂通过肝循环的时间缩短。

超声造影定量分析软件通过分析感兴趣区的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,而筛选与肝纤维化程度密切相关的参数也成为诸多研究的热点。丁红等<sup>[2]</sup>应用团注造影剂SonoVue获得多种超声造影定量参数,发现造影剂的肝静脉到达时间、肝内渡越时间、门静脉灌注强度等指标均与肝纤维化程度相关性较好,并认为肝内渡越时间尤其门静脉-肝静脉渡越时间是评估肝纤维化程度的最佳定量参数。Li等<sup>[3]</sup>也发现随着肝纤维化的进展,肝内渡越时间和造影剂在肝实质及门静脉内的达峰强度逐渐减小。肝动脉-肝静脉渡越时间和门静脉-肝静脉渡越时间预测F2级肝纤维化的准确率分别为89.3%和92.6%;预测肝硬化的准确率分别为72.1%和87.7%。因此,认为上述超声造影参数可定量反映肝纤维化的严重程度,为临床药物治疗方案选择提供指导。

近年来,超声造影有了新的发展。超声造影微血管显像技术用高输出功率的超声波击碎造影剂微泡后,在低机械指数超声下跟踪描记微泡造影剂的再灌注运动轨迹,增强了对微血流信号的检测能力。Sugimoto等<sup>[4]</sup>用其估测患者肝纤维化分级,发现超声造影微血管显像可明确区分F1与F2~4级、F1~2与F3~4级的肝纤维化。在阈值最优前提下,前者灵敏度和特异度分别为87.7%和92.3%,后者灵敏度和特异度分别为91.4%和91.4%。但总体上超声造影评价肝纤维化分级的价值还有待提高,且需注射造影剂,诊断准确率与操作者技术及主观性判断也有很大关系。

### 1.3 声弹性成像技术

由于肝硬度随着肝纤维化的进展而增加,声弹性技术可通过测定肝硬度值对肝纤维化分级作出判断,从而为肝病患者治疗方案选择提供信息<sup>[1]</sup>。目前临床上常用的声弹性技术有瞬时弹性成像技术(transient elastography, TE)、声辐射力弹性成像技术(acoustic radiation force impulse,

ARFI)和实时组织弹性成像技术(real-time tissue elastography, RTE)。

TE最早应用于临床,其所检测的肝脏弹性模量与纤维化分级相关性好,特别在诊断显著肝纤维化和肝硬化(F4级)方面准确率高<sup>[5]</sup>。陈永鹏等<sup>[6]</sup>通过TE扫描判断慢性乙型肝炎患者病情严重程度,结果显示258例接受肝活检的患者中,肝纤维化F1、F2、F3和F4级对应的肝弹性值分别为6.3、7.7、12.0和19.6 kPa。一项在中国健康志愿者中进行的最新研究显示,国人的正常肝硬度值为2.3~5.9 kPa<sup>[7]</sup>。ARFI是近几年来发展的一种新的剪切波弹性成像技术。诸多研究<sup>[8-10]</sup>表明ARFI和TE在评价显著肝纤维化和肝硬化方面准确率较高,价值相当。最新的针对弹性成像技术的荟萃分析<sup>[8]</sup>认为,ARFI诊断肝硬化的剪切波速度中位数为1.80m/s,诊断显著肝纤维化的中位数为1.31 m/s。RTE在临床中应用较少,对其研究也相对不成熟。有报道称,RTE对显著肝纤维化和肝硬化的诊断率低于前两种声弹性技术<sup>[11-12]</sup>,而有的研究结果相反<sup>[13]</sup>,造成这种结果的主要原因可能是RTE及其计算组织弹性的公式变化迅速。临床上应用RTE评估肝硬度的定量方法有肝纤维化指数法、平均硬度比率法和各种弹性得分法等。肝纤维化指数法是当前研究较热的计算方法,其可能的优势是肝硬度测量值不受炎症的影响,这是其他弹性技术所不具备的<sup>[14]</sup>。

### 2 在监测药物疗效方面的临床应用

对肝炎患者进行药物治疗可减轻肝纤维化程度,防止或减缓其向肝硬化甚至肝癌方向发展。但肝炎抗病毒治疗疗程长,不良反应大,且停药后易出现反弹现象,故及时准确地评估治疗效果至关重要。崔万善等<sup>[15]</sup>采用彩色多普勒评价30例慢性丙型肝炎患者的抗病毒疗效,发现治疗有效组患者的脾脏SI值(脾脏厚径×长径)随着治疗时间增加而逐渐下降,因此认为彩色多普勒有助于评价抗病毒疗效。

相对于传统超声,声弹性成像可更准确客观地对肝病患者药物治疗方案如抗病毒疗法、降酶治疗及抗纤维化疗法等进行远期监测和评估。如果抗病毒药物发挥预期作用,达到病毒持续抑制

的目的,那么肝纤维化程度必然降低。TE所测肝硬度值、ARFI所测剪切波速度和血清纤维分子水平均相应减小<sup>[16]</sup>。Kuo等<sup>[17]</sup>采用TE对慢性乙型肝炎患者接受恩替卡韦治疗后的病情进行评价,发现肝硬度值的下降与天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)和丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)水平下降高度相关。刘国旺等<sup>[18]</sup>采用同样手段评测抗病毒疗效,发现对于非硬化慢性乙型肝炎患者,降酶治疗和抗病毒治疗均可降低肝硬度值,且抗病毒疗效要优于降酶疗法;而对于肝硬化慢性乙型肝炎患者,抗病毒治疗较抗纤维化治疗可减慢肝纤维化的发展,但不可逆转肝纤维化水平。近年来,随着ARFI的不断发展,临床上开始逐渐应用其评估抗病毒效果。Goertz等<sup>[19]</sup>通过ARFI测量并纵向比较慢性乙型肝炎与丙型肝炎患者接受抗病毒治疗前后的肝硬度,发现剪切波速度随着治疗时间的延长而不断降低。

### 3 在肝硬化并发症及预后判断方面的临床应用

当肝纤维化进展至肝硬化时,患者易发生各种并发症如上消化道出血、腹腔积液、肝癌等。肝静脉压力梯度(hepatic vein pressure gradient, HVPG)是目前临床上评价门静脉高压的金标准,但作为有创性检查不易被患者接受。Kim等<sup>[20]</sup>对71例代偿性肝硬化患者进行HVPG和肝静脉到达时间的测量,发现两者之间存在相关性。他们还发现肝静脉到达时间与食管静脉曲张之间也存在相关。因此,有理由认为超声造影可成为无创评价门静脉高压的新方法。但目前国内外关于此方面的报道非常少,其广泛应用还需更多临床试验数据的支持。

TE因其无创、便捷及准确率高等特点在评价肝硬化并发症特别在门静脉高压方面有独特的优势。Robic等<sup>[21]</sup>曾采用TE测量100例慢性肝病患者的肝硬度值并进行为期2年的随访,每例患者均测定HVPG。结果显示,肝硬度值在预测临床显著门静脉高压方面与HVPG有较好的相关性,且肝硬度值 $<21.1$  kPa者不易出现门静脉高压相关症状。这提示TE可减少介入测量门静脉压力的有创性操作。同时,它在评估肝硬化其他并发症

方面的价值也不容忽视。一项包含3 644例患者的荟萃分析<sup>[22]</sup>显示,TE预测食管静脉曲张的灵敏度和特异度分别为87.0%和53.0%。此外,还有人<sup>[23]</sup>分析711例慢性肝病患者的TE相关资料,发现肝硬度值与Child评分、临床相关参数及生化指标均显著相关,并认为肝硬度值 $>53.7$  kPa时易发生肝癌。

ARFI也可预测肝硬化并发症,但研究报道尚少。Ferlitsch等<sup>[24]</sup>于2010年首次报道肝脏剪切波速度与HVPG存在较好的相关性,但其后又又有研究认为剪切波速度并不能预测肝硬化门静脉高压<sup>[25]</sup>。同样,ARFI在预测食管胃底静脉曲张和肝癌方面的价值也众说纷纭,褒贬不一。Vermehren等<sup>[26]</sup>研究显示,ARFI预测显著静脉曲张的准确率为58%,预测肝癌的准确率为54%。静脉Sirli等<sup>[27]</sup>则认为,肝脏剪切波速度在肝癌组与无肝癌组、食管胃底静脉曲张组与无曲张组之间均无显著差异。总之,ARFI用于评价肝硬化并发症方面的价值仍需更多的多纵向研究加以证实。

### 4 结语

尽管评估肝纤维化的手段多样,但超声检查因无创性、便捷性、廉价性、可重复性等优势而占据了重要地位。传统超声能为肝纤维化和肝硬化患者提供实时参考而不需大量数据处理和分析,虽特异度较低,但作为基础的超声手段在临床应用中必不可少。超声造影检查除了对肝纤维化诊断有很大帮助外,对肝脏的一些微小病灶及传统超声难以明确的疾病也有很好的显示,患者易接受。但由于造影剂种类、剂量、推注方式及成像方式等对诊断结果均有一定影响,造影定量参数的选择和标准化是今后的研究重点。声弹性成像将影像学与生物力学相联系,是定量研究肝纤维化的新思路和新方法,方便实用,稳定性好,与肝纤维化分级相关性高,具有广阔的临床应用前景。然而,肝脏炎症活动度、肝外胆汁淤积、肝静脉淤血、进食等因素会导致肝硬度增加,降低弹性技术评估肝纤维化的可靠性。因此,在上述情况存在时,对采用声弹性技术检测肝纤维化或肝硬化应持慎重态度。另外值得注意的是,影像学技术研究的参数均为诊断纤维化的

间接指标, 易受病种、年龄、性别、种族等因素的影响, 尚不能采用统一的参数标准去精确衡量各期特别是对早期肝纤维化, 亟须积累不同地域、大量、多中心、可靠的临床资料作为参考。临床可根据患者的自身情况, 必要时结合生化检查或其他影像学技术为肝脏疾病的诊断、治疗及预后提供重要信息, 以达到代替或减少有创性肝活检的目的。

### 参考文献

- [1] EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection [J]. *J Hepatol*, 2014, 60(2): 392-420.
- [2] 丁红, 李娜, 林希元, 等. 超声造影评估肝纤维化程度的可行性及定量参数筛选 [J]. *复旦学报(医学版)*, 2010, 37(3): 265-268, 273.
- [3] LI N, DING H, FAN P, et al. Intrahepatic transit time predicts liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B: quantitative assessment with contrast-enhanced ultrasonography [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2010, 36(7): 1066-1075.
- [4] SUGIMOTO K, SHIRAIISHI J, MORIYASU F, et al. Analysis of intrahepatic vascular morphological changes of chronic liver disease for assessment of liver fibrosis stages by micro-flow imaging with contrast-enhanced ultrasound: preliminary experience [J]. *Eur Radiol*, 2010, 20(11): 2749-2757.
- [5] SANDRIN L, FOURQUET B, HASQUENOPH J M, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2003, 29(12): 1705-1713.
- [6] 陈永鹏, 梁携儿, 张琪, 等. 瞬时弹性扫描检测慢性乙型肝炎病情严重程度的研究 [J]. *中华内科杂志*, 2011, 50(9): 758-762.
- [7] FUNG J, LEE C K, CHAN M, et al. Defining normal liver stiffness range in a normal healthy Chinese population without liver disease [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e85067.
- [8] BOTA S, HERKNER H, SPOREA I, et al. Meta-analysis: ARFI elastography versus transient elastography for the evaluation of liver fibrosis [J]. *Liver Int*, 2013, 33(8): 1138-1147.
- [9] CHUNG J H, AHN H S, KIM S G, et al. The usefulness of transient elastography, acoustic-radiation-force impulse elastography, and real-time elastography for the evaluation of liver fibrosis [J]. *Clin Mol Hepatol*, 2013, 19(2): 156-164.
- [10] SPOREA I, GILJA O H, BOTA S, et al. Liver elastography—an update [J]. *Med Ultrason*, 2013, 15(4): 304-314.
- [11] COLOMBO S, BUONOCORE M, DEL P A, et al. Head-to-head comparison of transient elastography (TE), real-time tissue elastography (RTE), and acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging in the diagnosis of liver fibrosis [J]. *J Gastroenterol*, 2012, 47(4): 461-469.
- [12] FRIEDRICH-RUST M, SCHWARZ A, ONG M, et al. Real-time tissue elastography versus FibroScan for noninvasive assessment of liver fibrosis in chronic liver disease [J]. *Ultraschall Med*, 2009, 30(5): 478-484.
- [13] MORIKAWA H, FUKUDA K, KOBAYASHI S, et al. Real-time tissue elastography as a tool for the noninvasive assessment of liver stiffness in patients with chronic hepatitis C [J]. *J Gastroenterol*, 2011, 46(3): 350-358.
- [14] TAMAKI N, KUROSAKI M, MATSUDA S, et al. Prospective comparison of real-time tissue elastography and serum fibrosis markers for the estimation of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients [J]. *Hepatol Res*, 2014, 44(7): 720-727.
- [15] 崔万善. 彩色多普勒超声评价抗病毒治疗慢性丙型肝炎的疗效 [J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32(22): 5033-5034.
- [16] FORESTIER N, GAUS A, HERRMANN E, et al. Acoustic radiation force impulse imaging for evaluation of antiviral treatment response in chronic hepatitis C [J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2012, 21(4): 367-373.
- [17] KUO Y H, LU S N, CHEN C H, et al. The changes of liver stiffness and its associated factors for chronic hepatitis B patients with entecavir therapy [J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e93160.
- [18] 刘国旺, 李谦, 唐克诚, 等. 瞬时弹性记录仪在慢性乙型肝炎病毒感染者抗病毒治疗中的价值 [J]. *中华传染病杂志*, 2012, 30(8): 495-497.
- [19] GOERTZ R S, STURM J, ZOPF S, et al. Outcome analysis of liver stiffness by ARFI (acoustic radiation force impulse) elastometry in patients with chronic viral hepatitis B and C [J]. *Clin Radiol*, 2014, 69(3): 275-279.
- [20] KIM M Y, SUK K T, BAIK S K, et al. Hepatic vein arrival time as assessed by contrast-enhanced ultrasonography is useful for the assessment of portal hypertension in compensated cirrhosis [J]. *Hepatology*, 2012, 56(3): 1053-1062.

(下转第76页)