

DOI:10.3724/SP.J.1008.2015.00957

• 论 著 •

## 实时组织弹性与血清学诊断肝硬化效能的比较

郑梦琳, 沈伟, 郭佳\*, 谭碧波, 李万斌, 雷洁雯

第二军医大学东方肝胆外科医院超声科, 上海 200438

**[摘要]** **目的** 比较实时组织弹性(real-time tissue elastography, RTE)技术、血清学检验诊断肝硬化的诊断价值,探讨临床非侵入性诊断肝硬化的优效方法。**方法** 回顾性分析我院行肝切除手术或肝穿刺活检术住院患者的临床资料( $n=124$ ),收集病理学结果、RTE检查和血清学检验资料。RTE用肝纤维化指数(LFI)表示;血清学检验分为直接指标和间接指标,直接指标为肝脏纤维化四项(肝纤四项),包括透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、Ⅳ型胶原(Ⅳ-C);间接指标为天冬氨酸转氨酶与血小板计数的比值(AST-to-platelet ratio index, APRI)。以病理诊断为金标准,绘制ROC曲线比较RTE和血清指标对肝硬化的诊断效能。**结果** 124例患者中非肝硬化组93例(75.0%),肝硬化组31例(25.0%)。以病理结果作为金标准,HA的诊断敏感度为67.7%,特异度为62.4%,准确度为63.7%;APRI指数的诊断敏感度为80.6%,特异度为49.5%,准确度为58.3%;LFI的诊断敏感度为93.5%,特异度为71.0%,准确度为76.6%。**结论** LFI、HA、APRI指数对肝硬化均具有诊断价值,其中RTE测定的LFI诊断效能最高,APRI指数具有较高的敏感度但特异度最低。

**[关键词]** 弹性成像技术;肝硬化;诊断;血清学试验

**[中图分类号]** R 575.2

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 0258-879X(2015)09-0957-04

### Comparison of diagnosis efficacies between real-time tissue elastography and serum markers for liver cirrhosis

ZHENG Meng-lin, SHEN Wei, GUO Jia\*, TAN Bi-bo, LI Wan-bin, LEI Jie-wen

Department of Ultrasound, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200438, China

**[Abstract]** **Objective** To compare the diagnosis efficacies between real-time tissue elastography (RTE) technique and serum markers for liver cirrhosis, and to explore non-invasive diagnosis methods for liver cirrhosis. **Methods** The clinic data of 124 patients who underwent liver resection or liver biopsy were analyzed retrospectively. Pathological results, RTE data and tests of serum markers were collected. RTE was expressed by liver fibrosis index (LFI). Tests of serum markers were divided into direct and indirect indicators. Direct indicators were four liver fibrosis detection (liver fibrosis four), including hyaluronic acid (HA), laminin (LN), type III procollagen amino peptide (PC III), and type IV collagen (IV-C). Indirect indicators were the ratio of aspartate aminotransferase to platelet (AST-to-platelet ratio index, APRI). Pathology results served as the gold standard, and diagnostic values of RTE and serum markers for cirrhosis were compared by a receiver operating characteristics (ROC) curve analysis. **Results** Ninety-three (75.0%) of the 124 patients had no cirrhosis and 31 (25.0%) had cirrhosis. With pathological results as the gold standard, the sensitivity of HA was 67.7%, the specificity of HA was 62.4%, and the accuracy of HA was 63.7%; the sensitivity of APRI was 80.6%, the specificity of APRI was 49.5%, and the accuracy of APRI was 58.3%; and the sensitivity of LFI was 93.5%, the specificity of LFI was 71.0%, and the accuracy of LFI was 76.6%. **Conclusion** LFI, HA, and APRI index all have diagnostic values for liver cirrhosis, in which LFI detected by RTE has the highest diagnostic efficacy and APRI is of high specificity but low sensitivity.

**[Key words]** elasticity imaging techniques; liver cirrhosis; diagnosis; serologic tests

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2015, 36(9): 957-960]

我国是肝炎大国,其中以乙型肝炎为主,慢性乙型肝炎长期不愈,反复发作可形成肝硬化,而肝硬化

又会引起严重的并发症,如肝性脑病、原发性肝癌等。目前肝硬化尚无根治办法,主要在于早期发现

**[收稿日期]** 2015-02-02 **[接受日期]** 2015-07-08

**[基金项目]** 上海市科委 2014 年度医学引导类(中、西医)科技项目(14411960402)。Supported by 2014 Annual Medical Guidance (Chinese and Western) Science and Technology Project of Shanghai Science and Technology Committee (14411060402)。

**[作者简介]** 郑梦琳,硕士生。E-mail: zhengmenglin519@qq.com

\* 通信作者 (Corresponding author)。Tel: 021-81875121, E-mail: jia\_guo@163.com

和阻止病程进展。因此,肝硬化的早期诊断极其重要。肝侵入性组织病理学检查准确度高,但由于其是肝硬化患者相对禁忌证,应用受到限制。近年,超声弹性成像技术作为一种新的检查方式,已被广泛应用于国内外的临床研究中<sup>[1-2]</sup>,尤其在诊断肝纤维化程度方面具有较大的应用前景。本研究旨在通过对比研究评价实时组织弹性(real-time tissue elastography, RTE)技术和血清学诊断肝硬化的效能,探讨 RTE 无创诊断肝硬化的潜在价值。

## 1 资料和方法

1.1 一般资料 收集 2013 年 8 月至 2014 年 9 月,在我院行肝脏切除手术或肝穿刺活检术的患者,共计 124 例,其中男性 102 例,女性 22 例,年龄 26~80 岁,平均年龄(52±19)岁。124 例患者中乙型肝炎患者及携带者 78 例,既往甲型肝炎史患者 1 例(已痊愈);饮酒、嗜酒及酗酒患者 32 例,无饮酒史患者 92 例;无明确药物依赖及胆道梗阻患者。全部患者未发现明确腹腔积液,肝功能分级均为 Child A 级。本研究通过医院医学伦理委员会审批,所有患者均知情同意并签署知情同意书。

1.2 RTE 检查 使用日立 HI Vision Preirus 型彩色多普勒超声诊断仪,EUP-L52 线阵探头,频率 5 MHz。操作时,患者取平卧位,以腋前线至腋中线第 5~8 肋间隙为声窗扫查肝脏。设置弥散定量分析感兴趣区域(region of interest, ROI)大小为 2.5 cm×2.5 cm,选取距离肝包膜约 1 cm 均匀肝实质区。每个病例选定屏息持续 5 次以上平稳心跳的动态弹性正弦波曲线波谷。选取不少于 ROI 区域 1/2 面积的相对均质区进行分析测定,由仪器内置软件

计算肝纤维化指数(liver fibrosis index, LFI)。每次测量操作重复 5 次,取平均值。

1.3 血清学检验 抽取患者行超声检查当天清晨血样进行血清学检验。本次研究的血清学检验分为直接指标和间接指标。直接指标为肝脏纤维化 4 项(肝纤 4 项),包括透明质酸(hyaluronic acid, HA)、层粘连蛋白(laminin, LN)、Ⅲ型前胶原(type Ⅲ procollagen amino peptide, PC Ⅲ)、Ⅳ型胶原(collagenⅣ,Ⅳ-C);间接指标为天冬氨酸转氨酶与血小板计数的比值(AST-to-platelet ratio index, APRI), $APRI = (AST/AST \text{ 正常值上限})/platelet \text{ count} (10^9/L) \times 100$ 。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 21.0 统计软件,计量资料符合正态分布以  $\bar{x} \pm s$  表示,不符合正态分布以 mean(min-max)表示,计数资料用百分率表示。以组织病理学诊断为金标准,将各项指标分别构建受试者工作特征(ROC)曲线,计算曲线下面积(area under curve, AUC),设定最佳临界值,计算准确率、敏感度、特异度,评估诊断效能。检验水准( $\alpha$ )为 0.05。

## 2 结果

2.1 病理组织学结果 124 例患者以肝标本组织病理学特征为依据,分别为非肝硬化组(肝纤维化分期 S0~S3 期)共 93 例(75.0%),肝硬化组(肝纤维化分期 S4 及各型肝硬化)共 31 例(25.0%)。

2.2 RTE 和血清学检查 结果(表 1)显示,肝硬化组 LFI 值高于非肝硬化组( $P < 0.01$ );肝硬化组血清 HA 高于非肝硬化组( $P < 0.05$ ),其他 3 项结果在两组间的差异无统计学意义;肝硬化组血清学间接指标 APRI 高于非肝硬化组( $P < 0.01$ )。

表 1 RTE 和血清学检查结果

Tab 1 Real-time tissue elastography and serum marker test results

Index	Non-cirrhosis $n=93$	Cirrhosis $n=31$	$P$
Liver fibrosis index $\bar{x} \pm s$	2.9±0.7	3.6±0.5	<0.001
HA $\rho_B / (ng \cdot mL^{-1})$ , mean(min-max)	69.1(17.1-781.4)	95.2(44.3-585.5)	0.012
LN $\rho_B / (ng \cdot mL^{-1})$ , mean(min-max)	31.1(2.9-79.2)	32.0(14.0-61.4)	0.314
PCⅢ $\rho_B / (ng \cdot mL^{-1})$ , mean(min-max)	23.9(7.2-66.4)	25.4(11.8-339.3)	0.106
Ⅳ-C $\rho_B / (ng \cdot mL^{-1})$ , mean(min-max)	23.9(8.3-71.6)	24.7(2.2-323.2)	0.351
APRI mean (min-max)	1.6(0.4-71.6)	4.0(0.8-34.2)	<0.001

HA: Hyaluronic acid; LN: Laminin; PCⅢ: Type Ⅲ procollagen amino peptide; Ⅳ-C: Collagen Ⅳ; APRI: (AST/upper limit of normal of AST)/platelet count ( $\times 10^9/L$ ) $\times 100$ ; AST: Aspartate aminotrasferase

2.3 RTE 和血清学指标诊断肝硬化的价值 结果(图 1A)显示:血清学直接指标肝纤 4 项中仅 HA 诊断肝硬化具有统计学意义,即 AUC 为 0.651(95%CI 0.539~0.763, $P=0.012$ ),最佳临界值为 82.2 ng/mL;诊断肝硬化的敏感度为 67.7%,特异度为 62.4%,准确度为 63.7%。其他 3 项指标无明显诊断价值。

结果(图 1B)显示:血清学间接指标 APRI 诊断

肝硬化 AUC 为 0.759(95%CI 0.659~0.858, $P<0.001$ ),最佳临界值为 1.5;诊断肝硬化的敏感度为 80.6%,特异度为 49.5%,准确度为 58.3%。RTE 检查结果 LFI 值诊断肝硬化 AUC 为 0.811(95%CI 0.737~0.884, $P<0.001$ ),最佳临界值为 3.11;诊断肝硬化的敏感度为 93.5%,特异度为 71.0%,准确度为 76.6%。

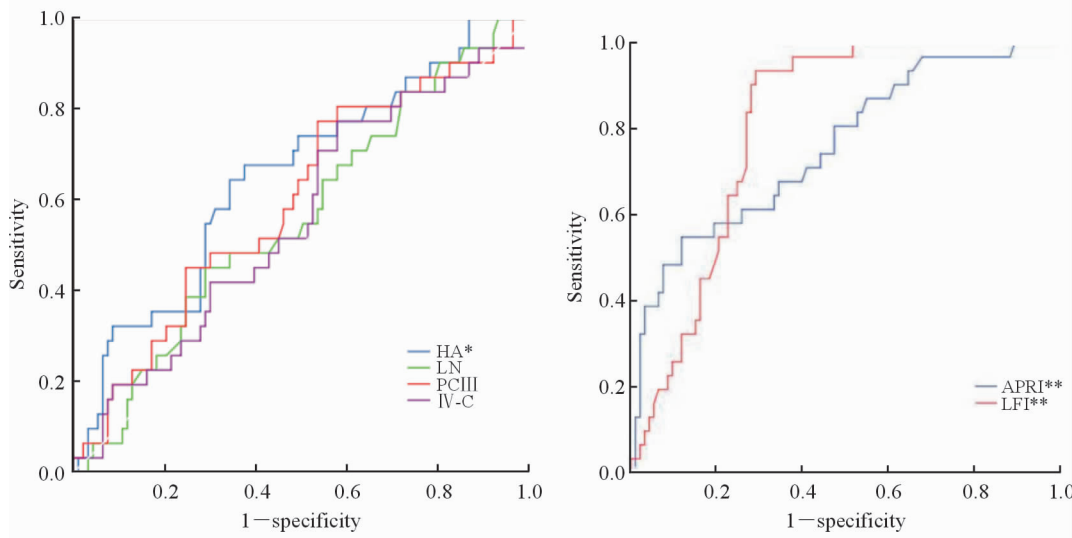


图 1 肝纤 4 项(A)及 APRI、LFI 值(B)诊断肝硬化的 ROC 曲线

Fig 1 ROC curves of liver fibrosis four (A) and APRI, LFI (B) in diagnosis of liver cirrhosis

HA: Hyaluronic acid; LN: Laminin; PCIII: Type III procollagen amino peptide; IV-C: Collagen IV; LFI: Liver fibrosis index; APRI: (AST/upper limit of normal of AST)/platelet count ( $10^9/L$ ) $\times 100$ ; AST: Aspartate aminotransferase. \* $P<0.05$ , \*\* $P<0.001$

### 3 讨论

临床现行非侵入性诊断肝硬化的方法中,以血清学检验和影像学检查应用较为广泛。其中,血清学检验指标分为直接指标和间接指标。直接指标中肝纤 4 项被认为是诊断肝纤维化程度分期较好的联合检测指标<sup>[4]</sup>,而其中报道最多、诊断最敏感的是 HA。研究表明 HA 诊断肝硬化的敏感度为 75%~90%,特异度为 59%~80%<sup>[5-6]</sup>。本研究发现 HA 与其他 3 项肝纤指标相比,更加有助于评估肝纤维化发展趋势。但 HA 的诊断敏感度为 67.7%,特异度为 62.4%,准确度为 63.7%,提示单独依靠肝纤 4 项检验肝硬化的诊断价值并不高。间接指标中 APRI 在独立诊断和排除肝硬化的研究中有较高的临床价值<sup>[7]</sup>,其诊断肝硬化的临界值为 1.0~2.0,对肝硬化诊断价值明显,AUC 可达 0.89<sup>[8]</sup>。本研究中由 APRI 所构建的 ROC AUC 为 0.759,相对 HA 而言,诊断效能较好,有较高的敏感度,但特异度相

对差。结果提示 APRI 诊断肝硬化有一定的应用价值。

超声弹性成像是利用超声作为媒介获取组织弹性或硬度信息的一项技术,是目前临床研究的一项新热点。RTE 的原理是利用外部或内部压力对组织进行压缩,利用超声探头收集的信号来比较组织受压前后的变化,被收集到的信号再以彩色编码成像,通过弥散定量分析软件对弹性图像数字化分析,得出 LFI。LFI 构建的 AUC > 0.70 (AUC = 0.811),统计分析中认为 AUC 越接近 1,诊断效果越好。这说明 LFI 对肝硬化有较好的诊断价值。这也与既往的研究<sup>[9-10]</sup>相符。国外 1 项对丙肝纤维化的研究发现,LFI 的诊断效能要高于血清学指标<sup>[11]</sup>。本研究发现 LFI 具有更高的敏感度(93.5%)、特异度(71.0%)、准确度(76.6%),LFI 诊断效能明显优于 HA 及 APRI。

综上所述,RTE 诊断肝硬化有较多的优势,如无创、操作方便、超声二维图像与弹性成像实时显

示,定位准确。但仍有部分限制因素,如操作时需要患者屏气,部分患者难以配合;肥胖患者获得弹性图像较难。本研究不足之处在于早期肝硬化(S4期)患者例数较少,样本代表性稍差,需进一步累积相关资料。

[参考文献]

[1] Branchi F, Conti C B, Baccarin A, Lampertico P, Conte D, Fraquelli M. Non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20: 14568-14580.

[2] 刘 晗,周显礼,王海健. 超声弹性成像在肝占位性病变中的应用进展[J]. 中国医师进修杂志, 2014, 37: 73-75.

[3] 钱林学,冯彦红,胡向东,贺 文,赵丽琴,马大庆,等. 肝脏疾病的影像学诊断——肝纤维化及早期肝硬化的超声研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2010, 18: 453-479.

[4] 蔡卫民. 显著肝纤维化的非创伤性诊断进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2011, 27: 762-767.

[5] Lichtinghagen R, Bahr M J. Noninvasive diagnosis of fibrosis in chronic liver disease [J]. Expert Rev Mol

Diagn, 2004, 4: 715-726.

[6] 张 雅,刘关键. 慢性肝病肝纤维化的诊断[J]. 中国循证医学杂志, 2007, 7: 316-320.

[7] Bonder A, Tapper E B, Afdhal N H. Contemporary assessment of hepatic fibrosis [J]. Clin Liver Dis, 2015, 19: 123-134.

[8] Castera L. Noninvasive methods to assess liver disease in patients with hepatitis B or C [J]. Gastroenterology, 2012, 142: 1293-1302. e4.

[9] Yada N, Kudo M, Morikawa H, Fujimoto K, Kato M, Kawada N. Assessment of liver fibrosis with real-time tissue elastography in chronic viral hepatitis [J]. Oncology, 2013, 84 (Suppl 1): 13-20.

[10] 胡 彧,彭晓静,林红军. 实时组织超声弹性成像技术评价慢性乙型肝炎患者肝脏纤维化程度的价值[J]. 江苏医药, 2012, 38: 663-665.

[11] Tamaki N, Kurosaki M, Matsuda S, Nakata T, Muraoka M, Suzuki Y, 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: 720-727.

[本文编辑] 贾泽军

