

可视化与FibroScan 瞬时弹性成像诊断慢性乙型肝炎肝纤维化程度的相关性

曾伟梅¹,董常峰^{1,2*},李志艳²,冯程²,赵宁波²,黄琨²,何为芬² (1. 广东医科大学第一临床医学院,广东湛江 524000; 2. 广东医科大学深圳市第三人民医院超声科,广东深圳 518112)

摘要: 目的 探讨可视化瞬时弹性成像(ViTE)与FibroScan 瞬时弹性成像(FibroScan)诊断慢性乙型肝炎(慢乙肝)肝纤维化程度的相关性。方法 66例慢乙肝患者根据肝穿刺活检结果判断是否存在肝纤维化,均用ViTE和FibroScan检测肝硬度值。结果 肝纤维化组ViTE与FibroScan测定的肝硬度值高于无肝纤维化组($P<0.05$)。Pearson相关分析显示ViTE与FibroScan测定值呈高度正相关($r=0.893$, $P<0.01$),Bland-Altman图显示ViTE与FibroScan测定值差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 ViTE与FibroScan检测慢乙肝肝纤维化程度呈高度正相关,一致性强,二者均可区分有无明显肝纤维化。

关键词: 可视化瞬时弹性成像; FibroScan; 慢性乙型肝炎; 肝纤维化

中图分类号: R 445.1; R 575 文献标志码: A 文章编号: 2096-3610 (2023) 03-0275-04

Correlation between ViTE and FibroScan for hepatofibrosis due to chronic hepatitis B

ZENG Wei-mei¹, DONG Chang-feng^{1,2*}, LI Zhi-yan², FENG Cheng², ZHAO Ning-bo², HUANG Kun², HE Wei-fen² (1. First Clinical Medical College of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, China; 2. Department of Ultrasound, Shenzhen Third People's Hospital, Guangdong Medical University, Shenzhen 518112, China)

Abstract: Objective To investigate the correlation between visual transient elastography (ViTE) and FibroScan for liver fibrosis caused by chronic hepatitis B (CHB). Methods The hepatofibrosis of 66 CHB patients was testified by liver biopsy, and then evaluated by ViTE and FibroScan. Results The liver stiffness was higher in hepatofibrosis group than in non-hepatofibrosis group ($P<0.05$). Pearson correlational analysis showed a positive correlation between ViTE and FibroScan ($r=0.893$, $P<0.01$), while Bland-Altman plot revealed no significant differences between ViTE and FibroScan ($P>0.05$). Conclusion Both ViTE and FibroScan can judge the presence of hepatofibrosis, with a high positive correlation and consistency between them.

Key words: visual transient elastography; FibroScan; chronic hepatitis B; liver fibrosis

慢性乙型肝炎简称慢乙肝,是由乙肝病毒引起的慢性肝病,反复活动最终可导致肝硬化。肝纤维化是慢乙肝发展至肝硬化的必经阶段,故早期准确诊断肝纤维化至关重要。FibroScan 瞬时弹性成像技术(FibroScan)是目前应用最广泛的诊断肝纤维化的弹性成像技术,但因其缺少实时成像引导,当患者存在肺气肿、肥胖、肝硬化等情况时其准确度和可信度受到影响。临床迫切需要一种操作简便且动态可视的新型瞬时弹性成像技术改善此类问题。可视化瞬时弹性成像(ViTE)是最新无创定量组织硬度的可视化瞬时弹性

成像技术,它在单探头上同时结合了二维超声图像和瞬时弹性成像,解决了FibroScan无超声图像实时引导的最大缺陷。本研究通过评估ViTE诊断慢乙肝肝纤维化程度的可行性,探讨ViTE与FibroScan的相关性及一致性,期为临床诊断肝纤维化提供新思路。

1 资料和方法

1.1 病例与分组

选取2020年7月至2021年11月广东医科大学深圳市第三人民医院肝病科收治的66例完成肝穿活

收稿日期: 2022-09-09

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81570552),深圳市第三人民医院临床类研究项目(G2022018)

作者简介: 曾伟梅(1996-),女,在读硕士研究生, E-mail: 932841630@qq.com

通信作者: 董常峰(1977-),男,硕士,主任医师,硕士研究生导师, E-mail: dongchangfeng7@163.com

检的慢乙肝患者。纳入标准：(1)年龄 18~65 岁；(2)乙肝表面抗原阳性 >6 个月；(3)近 3 个月谷丙转氨酶 (ALT) 与天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) <2 倍正常上限；(4) $18.5 \text{ kg/m}^2 < \text{BMI} < 31.0 \text{ kg/m}^2$ ；(5) ViTE 图像符合质控标准。排除标准：(1)合并其他肝病，如非酒精性脂肪性肝炎、先天性肝内胆管囊状扩张症等；(2) FibroScan 图像不符合质控标准。将 66 例患者分为无明显肝纤维化组 (35 例) 和肝纤维化组 (31 例)。研究通过深圳市第三人民医院伦理委员会批准，所有受试者均知情同意。

1.2 仪器与方法

1.2.1 ViTE 及 FibroScan 弹性成像检测

ViTE 检查：患者检查前禁食 4 h，静息状态下取仰卧位，裸露上腹，右臂最大程度外展增大右侧肋间隙。应用 Hepatus 肝脏超声诊断仪 (中国，深圳迈瑞 Mindray)，探头 LFP5-1，选择检查模式，探头与肋间隙平行，在二维超声引导下定位适合肝段，将感兴趣区放置其中，取样框前缘距肝包膜 1~2 cm，避开肝内管道结构、膈下气体及胆囊。嘱患者平静呼吸时屏气 5~6 s，当运动稳定性指数 (M-STB) 及探头压力指数 (P) 均为绿色时，按下测量按钮，生成 10 个 ViTE 测量值，取中位数。FibroScan 检查：采取相同体位，采用 FibroScan 502 型肝脏纤维化扫描仪，M 型探头，探头中心频率 3.5 MHz，成功检测 10 次杨氏弹性模量，取中位数。ViTE 及 FibroScan 检查由同一位具有 10 年以上工作经验的超声医师进行。

1.2.2 肝脏穿刺活检

于 ViTE 和 FibroScan 检查同一部位在彩超引导下 16 G 细针穿刺 (MN1613, Bard Biopsy Systems, Tempe, AZ) 获取肝脏组织条，组织条长度 10~20 mm，至少包含 6 个门脉汇管区，制成石蜡切片并采用天狼星红染色 (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)。

1.2.3 血液标记物检测与基本资料采集

血生化指标均在肝脏穿刺活检前检测，检测设备为 Siemens ADVIA 2400 血生化系统 (Siemens 医疗)。血小板计数由全自动血细胞分析仪 (XE-5000 Automated Hematology System, Sysmex, Lincolnshire, IL) 检测。收集受试者年龄、性别、身高、体质量等基本资料。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 25.0 和 MedCalc 20.0 统计软件分析数据。计量资料正态分布数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用 *t* 检验；非正态分布数据采用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示，组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数和

百分率表示，组间比较采用 χ^2 检验。绘制两种技术测值的散点图，Pearson 相关系数分析 ViTE 与 FibroScan 的相关性。绘制 Bland-Altman 图，评价两者的一致性。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基础信息

66 例受试者中男 48 例，女 18 例，平均年龄 (38.9±9.0) 岁。两组患者的年龄、门静脉内径、脾脏大小及脾静脉内径差异有统计学意义 ($P < 0.01$ 或 0.05)，其余指标差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，见表 1。

表 1 受试者的基本信息

基本临床信息	无明显肝纤维化组 (<i>n</i> =35)	肝纤维化组 (<i>n</i> =31)
年龄/岁	36.06±8.07	42.23±8.90 ^a
身高/cm	165.26±7.05	166.10±8.69
体质量/kg	61.18±10.91	63.72±12.31
BMI/(kg/m ²)	22.28±3.20	22.92±2.81
软组织厚度/mm	14.82±2.20	14.70±2.80
肝右叶斜径/mm	129.54±11.75	128.65±12.48
门静脉内径/mm	11.01±1.27	12.11±1.28 ^a
脾静脉内径/mm	6.04±0.96	6.75±1.78 ^b
脾厚/mm	33.52±4.45	38.08±6.72 ^a
脾长/mm	100.05±13.22	110.38±21.32 ^b
ALT/(U/L)	22.50 (14.75, 30.75)	21.00 (16.50, 30.00)
AST/(U/L)	21.00 (17.25, 25.50)	24.00 (20.00, 28.00)
TG/(mmol/L)	1.04±0.42	1.09±0.46
CHOL/(mmol/L)	4.43±0.71	4.50±0.84
LDL/(mmol/L)	2.88±0.60	2.96±0.78

与无明显肝纤维化组比较：^a $P < 0.01$ ，^b $P < 0.05$ ；TG：甘油三酯；CHOL：总胆固醇；LDL：低密度脂蛋白

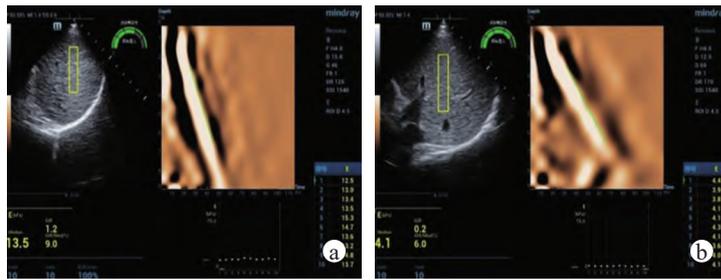
2.2 ViTE 与 FibroScan 的关系分析

ViTE 与 FibroScan 测定肝纤维化组患者的肝硬度值均高于无明显肝纤维化组 ($P < 0.05$)；同组间，ViTE 与 FibroScan 测定的肝硬度值比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。采用 Pearson 相关分析，ViTE 与 FibroScan 测定值呈高度正相关 ($r = 0.893$, $P < 0.01$)。Bland-Altman 图显示 ViTE 与 FibroScan 测定值无系统性高估或低估 (平均差异 -0.5)，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，仅 2 名受试者测定值超出 95% 一致性界限，具有很好的一致性，见表 2 和图 1~3。

表 2 ViTE 与 FibroScan 测量的肝硬度值结果 ($\bar{x} \pm s$, kPa)

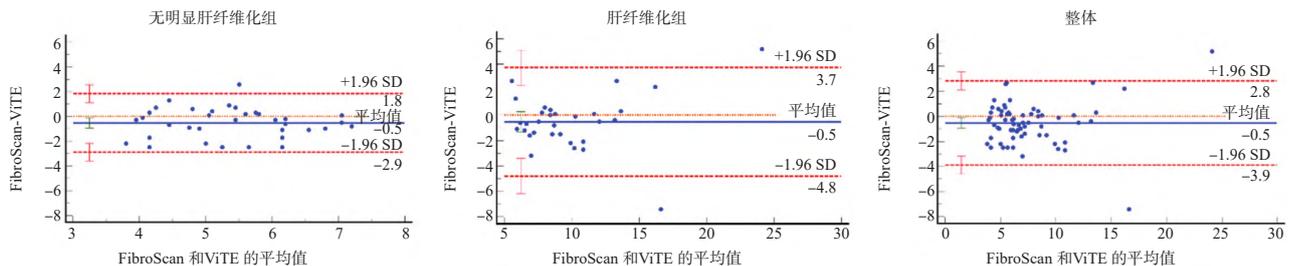
组别	<i>n</i>	FibroScan	ViTE
无明显肝纤维化组	35	5.12±1.12	5.64±1.14
肝纤维化组	31	9.60±4.32 ^a	10.13±3.86 ^a
合计	66	7.22±3.79	7.75±3.55

与无明显肝纤维化组比较：^a $P < 0.05$



a: 肝纤维化组取样框内肝硬度值中位数为 13.5 kPa; b: 无明显肝纤维化组取样框内肝硬度值中位数为 4.1 kPa

图 1 ViTE 测量肝硬度示意图



红色水平线为 95% 一致性界限上下限 (1.96 倍标准差), 蓝色水平线为差值平均值; 橘黄色水平虚线为差值平均值为 0 的位置

图 3 FibroScan 和 ViTE 结果的 Bland-Altman 图

3 讨论

乙肝病毒反复活动损伤肝脏, 肝组织修复过程中可导致肝内弥漫性细胞外基质沉积而引起肝纤维化, 肝纤维化是终末期肝病必经的病理阶段, 在此阶段对患者进行干预治疗可逆转肝纤维化^[1]。肝脏穿刺活检是诊断肝纤维化的“金标准”, 但因其有创性, 临床上开展受限。无创性诊断肝纤维化是近年研究热点, 常用方法包括血清学和超声弹性成像两大类, 其中血清学指标简单易行, 但敏感度和特异度均不高^[2-3]。FibroScan 是目前应用最广泛的瞬时弹性成像技术, 可通过测定肝脏组织硬度评估肝纤维化程度^[4]。但研究发现肥胖、炎症、胆汁淤积、腹水等因素会干扰超声波传导, 且 FibroScan 无二维超声图像实时引导, 结果的准确性受到较大影响^[5]。

ViTE 是最新无创定量组织硬度的可视化瞬时弹性成像技术, 可通过计算肝组织平均硬度反应肝纤维化程度, 它在单探头上同时结合了二维超声图像和瞬时弹性成像, 解决了 FibroScan 无超声图像实时引导的最大缺陷。此外, ViTE 具备双环质控系统, 即可靠的预压力指标和呼吸稳定性指标, 可实时自动检测操作规范性及数据稳定性, 让操作者明确知晓测量过程是否达到质控要求, 从而保证了测量结果的重复性和准确性, 显著提升了医生的诊断信心。Ren 等^[6]研究表明, 相较传统的 FibroScan, ViTE 定位更准确, 操作更

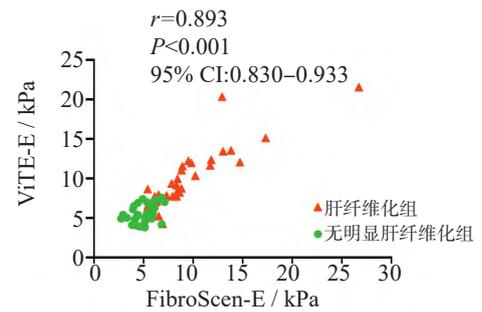


图 2 ViTE 与 FibroScan 测量的肝硬度值 (E) 分布趋势散点图

快捷, 可重复性更高。亦有研究通过对比 ViTE 与剪切波弹性成像, 表明 ViTE 在诊断肝纤维化方面具有较大的潜力^[7-8]。ViTE 是一种稳定、可靠的新型瞬时弹性成像技术, 对于大量腹水、体型肥胖、严重肝硬化的患者, 临床可根据需求选择 ViTE 进行肝硬度值测量, 尽可能减少干扰, 提高诊断准确性。

本研究结果发现, ViTE 与 FibroScan 高度正相关且具有很好的 consistency, 主要是因为二者均为瞬时弹性成像技术且原理相似^[9-11]。ViTE 与 FibroScan 均由一体化探头内部的振动器引发频率为 50 Hz 左右的瞬时振动, 均通过超声检测与探头表面垂直的剪切波速度得到结果。本研究中无明显肝纤维化组患者的门静脉内径、脾脏大小及脾静脉内径与肝纤维化组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$ 或 0.05), 这与肝纤维化的病理特点有关, 此结论与 Xia 等^[12-13] 研究相似。肝脏内细胞外基质沉积使肝窦压力和血流阻力升高, 致门静脉血回流受阻, 门静脉系统逐渐扩张, 脾脏随之增大, 肝纤维化程度越严重, 剪切波速度越快, 肝硬度值越高, 可见 ViTE 与 FibroScan 均可用于区分有无明显肝纤维化。本研究中, ViTE 测量的肝硬度均略高于 FibroScan, 但两种技术比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 可能是因为两种技术存在探头尺寸等工艺差异所致。

本研究因样本量较少, 且没有根据病理结果细分肝纤维化程度, 因此无法获得 ViTE 细分各期肝纤维

化程度的诊断性能。同时,因没有纳入肝功能异常患者作为研究对象,无法判断在肝功能异常情况下ViTE与FibroScan测量肝硬度值的差异性,后期我们将继续深入研究。

综上,ViTE与FibroScan原理相似,两者测值高度正相关,一致性好,均可用于诊断有无明显肝纤维化。但ViTE具有实时超声图像引导和双环质控系统,有望提升测量结果的准确性及可信度,具备鉴别诊断有无明显肝纤维化的能力。

参考文献:

- [1] ZHOU Y, HU C, YUAN G, et al. Antiviral and antifibrotic therapies reduce occurrence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B and liver fibrosis: A 144-week prospective cohort study[J]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2019, 39(6): 633-640.
- [2] 张芹, 吴意赟, 殷立平, 等. 剪切波弹性成像评估正常成人及慢性肝病患者肝脏硬度稳定性的研究[J]. *医学影像学杂志*, 2018, 28(4): 608-610.
- [3] 李沁园, 董常峰, 姜伟. 超声弹性成像对肝纤维化的诊断及应用[J]. *新发传染病电子杂志*, 2020, 5(3): 207-211.
- [4] 中国肝炎防治基金会, 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学会, 等. 瞬时弹性成像技术诊断肝纤维化专家共识(2018年更新版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2019(3): 182-191.
- [5] HUANG L L, YU X P, LI J L, et al. Effect of liver inflammation on accuracy of FibroScan device in assessing liver fibrosis stage in patients with chronic hepatitis B virus infection[J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(7): 641-653.
- [6] REN X, ZHANG L, XIA S, et al. A new visual transient elastography technique for grading liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B[J]. *Ultrasound Q*, 2020, 37(2): 105-110.
- [7] 杨家丽, 李加伍, 叶桂林, 等. 对比声触诊弹性成像与可视化瞬时弹性成像检测肝脏弹性[J]. *中国医学影像技术*, 2022, 38(1): 103-107.
- [8] YANG J, LI J, YE G, et al. Comparison of visual transient elastography and shear wave elastography in evaluating liver fibrosis in patients with chronic liver disease[J]. *Int J Gen Med*, 2021, 14: 3553-3561.
- [9] GAO L, PARKER KJ, LERNER RM, et al. Imaging of the elastic properties of tissue—a review[J]. *Ultrasound Med Biol*, 1996, 22(8): 959-977.
- [10] 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.
- [11] MUELLER S, SANDRIN L. Liver stiffness: A novel parameter for the diagnosis of liver disease[J]. *Hepat Med*, 2010, 2: 49-67.
- [12] XIA S, REN X, NI Z, et al. A noninvasive method—shear-wave elastography compared with transient elastography in evaluation of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B[J]. *Ultrasound Q*, 2019, 35(2): 147-152.
- [13] 董丙田, 黄枢, 常建东, 等. 声触诊弹性成像与4项血清纤维化指标评估慢性乙型肝炎肝纤维化的效能比较[J]. *中华肝脏病杂志*, 2020(3): 269-270.

(上接第270页)

- 2019, 23(8): 4900-4912.
- [8] SU Y, ZHAO B, ZHOU L, et al. Ferroptosis, a novel pharmacological mechanism of anti-cancer drugs [J]. *Cancer Lett*, 2020, 483: 127-136.
- [9] EL ABED D, ADICHE C, HAMADOUCHE M. Facile synthesis of sulfonyl amidines by 1, 3-dipolar cycloaddition between 1-morpholinocycloalkenes and sulfonyl azides without catalyst [J]. *HETEROCYCLES*, 2016, 92: 1614.
- [10] ZHAO Y, ZHOU Z, CHEN M, et al. Copper-catalyzed one-pot synthesis of n-sulfonyl amidines from sulfonyl hydrazine, terminal alkynes and sulfonyl azides [J]. *Molecules*, 2021, 26(12): 3700.
- [11] GOBIS K, FOKS H, SŁAWIŃSKI J, et al. Synthesis, structure, and biological activity of novel heterocyclic sulfonyl-carboximidamides [J]. *Monatsh Chem*, 2013, 144(5): 647-658.
- [12] ZHOU Z, ZHAO Y, ZHOU D, et al. Rapid and efficient synthesis of formamidines in a catalyst-free and solvent-free system [J]. *RSC Adv*, 2021, 11(54): 33868-33871.
- [13] MUN E J, BABIKER H M, WEINBERG U, et al. Tumor-treating fields: A fourth modality in cancer treatment [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(2): 266-275.
- [14] BEDARD P L, HYMAN D M, DAVIDS M S, et al. Small molecules, big impact: 20 years of targeted therapy in oncology [J]. *Lancet*, 2020, 395(10229): 1078-1088.
- [15] CHEN X, YU C, KANG R, et al. Cellular degradation systems in ferroptosis [J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(4): 1135-1148.
- [16] SAJADIMAJD S, KHAZAEI M. Oxidative stress and cancer: The role of Nrf2 [J]. *Current Cancer Drug Targets*, 2018, 18(6): 538-557.
- [17] SHA R, XU Y, YUAN C, et al. Predictive and prognostic impact of ferroptosis-related genes ACSL4 and GPX4 on breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy [J]. *EBioMedicine*, 2021, 71: 103560-103578.