·超声影像学·

应用 ARFI 技术评估肝脏纤维化和肝占位患者术前肝储备功能

徐霞，王雪瑞，贺秀红，李汇文，曲俊朴，董云

【摘要】 **目的**：探讨声脉冲辐射力弹性成像(ARFI)技术评估肝脏纤维化和肝占位患者肝脏储备功能的临床应用价值。**方法**：选取肝占位患者 112 例(肝占位组)，健康志愿者 34 例(对照组)，采用 ARFI 技术测量患者肝实质硬度(LS)值；采用吲哚氰绿(ICG)排泄实验记录 ICG 15 分钟滞留率(ICG-15R)和 ICG 血浆清除速率(ICG-K)；采用 Metavir 分期对肝纤维化进行病理分期。LS 值与肝纤维化分期、ICG-15R、ICG-K 的相关性采用 Pearson 相关分析；比较肝脏占位组与对照组、手术治疗与非手术治疗患者及肝纤维化各病理分期之间的 LS 值并进行统计学分析；以肝纤维化病理分期为标准，采用受试者工作特性(ROC)曲线计算 LS 值对肝占位患者肝纤维化分期的诊断效能。**结果**：LS 值与肝脏病理分期呈显著正相关($r=0.823$，$P<0.001$)，并且 LS 值在评估不同分期纤维化时均有较高的特异度和敏感度；LS 值与 ICG-15R 呈显著正相关($r=0.716$，$P<0.001$)，与 ICG-K 呈显著负相关($r=-0.717$，$P<0.001$)。肝占位组 LS 值为(1.78±0.48) m/s，对照组 LS 值为(1.19±0.11) m/s，差异有统计学意义($P<0.001$)。非手术患者 LS 值为(2.49±0.27) m/s，手术患者 LS 值为(1.49±0.37) m/s，差异有统计学意义($P<0.001$)。纤维化各病理分期之间的 LS 值差异有统计学意义($H=83.226$，$P<0.001$)。**结论**：ARFI 技术通过测量 LS 值能对肝纤维化进行量化分析，同时可有效评估肝占位患者的肝脏储备功能，为临床提供一种简单、无创的肝纤维化程度和术前肝储备功能的评估手段。

【关键词】 声脉冲辐射力弹性成像；肝脏储备功能；肝纤维化；弹性成像技术

【中图分类号】R445.1；R575.3 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2016)09-0881-05

DOI：10.13609/j.cnki.1000-0313.2016.09.020

The assessment of hepatic fibrosis and pre-operative functional reserve in patients with space-occupying lesions using acoustic radiation force impulse imaging

XU Xia, WANG Xue-Rui, HE Xiu-Hong, et al. Department of ultrasound, Erdos Central Hospital, Inner Mongolia 017000, China

【Abstract】 **Objective**: The purpose of this study was to investigate the clinical application values of acoustic radiation force impulse imaging (ARFI) in the assessment of liver fibrosis and hepatic functional reserve in patients with space-occupying lesions in the liver. **Methods**: The liver stiffness (LS) in 34 healthy volunteers and 112 patients with space-occupying lesions in the liver was measured with ARFI. Indocyanine green (ICG) clearance tests were also performed to achieve ICG clearance rate constant (ICG-K) and ICG retention rate at 15 minutes (ICG-15R). Fibrosis progression was evaluated with Metavir score system. Correlation between LS and liver fibrosis stage, ICG-K, ICG-15R and Child-Pugh score were studied using Pearson correlation. Difference between LS values of patients and healthy volunteers, patients with and with no surgery, and different Child-Pugh classifications were compared using *t*-test. With fibrosis stage as the gold standard, receiver operating characteristic (ROC) curve were analyzed to investigate the value of ARFI in the evaluation of liver fibrosis progression for patients with hepatic lesions. **Results**: There was a strong correlation between LS and fibrosis stage ($r=0.710$, $P<0.001$). The ROC curve analysis demonstrated high sensitivity and specificity for ARFI in the evaluation of the fibrosis stage. We also found a significant correlation between LS and ICG-15R, Child-Pugh score ($r=0.455$, $P<0.001$; $r=0.688$, $P<0.001$), and an inverse correlation between LS and ICG-K ($r=-0.722$, $P<0.000$). The LS value significantly differed among patients with Child-Pugh class A, B, and C ($P<0.01$). The average LS value in patients with operation was significantly lower than that in patients without operation ($P<0.01$). **Conclusion**: ARFI can be used to quantitatively analyze liver fibrosis before biopsy and also effectively evaluate the liver functional reserve in patients with hepatic focal lesions by measuring LS value. This technique is a simple and noninvasive evaluation method for liver fibrosis and liver functional reserve before surgery.

【Key words】 Acoustic radiation force impulse imaging; Hepatic functional reserve; Liver fibrosis; Elasticity imaging techniques

人体的肝脏组织若感染病毒引发长期慢性炎症，或持续接受刺激，都会导致肝脏支架结构的塌陷，出现不同程度的纤维化甚至肝硬化[1]。肝纤维化、肝硬化继续发展的结果，往往导致肝癌的发生[2]。目前，早期

作者单位：017000 内蒙古，鄂尔多斯市中心医院超声科(徐霞、王雪瑞、贺秀红、李汇文、曲俊朴)；200120 上海，同济大学附属上海市东方医院超声科(董云)

作者简介：徐霞(1975－)，女，鄂尔多斯人，硕士，副主任医师，主要从事心血管超声诊断工作。

通讯作者：贺秀红，E-mail：hexiuhong2004@163.com

基金项目：国家自然科学基金(61471231)

肝癌最有效的治疗方式仍然是肝脏组织切除手术，然而肝肿瘤患者多有肝细胞受损、肝硬化，肝储备功能不佳，极易引发术后肝衰竭，这限制了肝脏切除范围[3]。决定患者是否适合进行肝切除手术的因素很多，包括术前患者的肝功能评估、肝占位的具体位置、患者的身体状态等，其中术前肝功能评估是最重要的一个环节，对降低术后发生肝功能不全及肝衰竭的风险具有重要意义。目前临床上评估肝脏储备功能的方法众多，包括常规血清生化学检查、吲哚氰绿试验(indocyanine green，ICG)及 Child-Pugh(CP)综合评分法，都在临床上有广泛的应用，但这些方法都有各自明显的局限性。

近年来，超声弹性成像已逐渐成为超声研究的热点。声脉冲辐射力成像(acoustin radiation force impulse imaging，ARFI)是超声弹性成像的一种，不同于传统影像成像模式，ARFI 利用发射的低频声脉冲使目标区组织产生位移，再利用追踪波束获得组织位移情况，从而计算得到目标区与周围组织相对硬度图像及目标区组织的剪切波速度值，因此能够对组织的硬度进行定性和定量评估。目前这一技术已经应用于如乳腺和甲状腺等的研究[4]，在肝脏领域的研究也表明，声脉冲辐射力成像测得的肝实质硬度值 (liver stiffness，LS)可以很好地反映肝纤维化程度，且 ARFI 技术测定的 LS 值与肝纤维化程度病理 Metavior 分期相关[5-7]。因为肝脏储备功能会随患者肝纤维化程度的增加而降低[8]，因此，ARFI 技术测定的 LS 值有望成为临床上评估肝脏储备功能新的指标。

本研究利用 AFRI 技术探讨了 LS 值与肝占位患者肝脏纤维化分级的相关性，同时分析了 AFRI 技术和其它几种用于评价肝脏储备功能指标之间的相关性，旨在探讨 AFRI 技术在肝占位患者术前评估肝脏储备功能中的临床应用价值。

材料与方法

1. 研究对象

选取 2013 年 3 月至 2015 年 7 月在我院肝胆科就诊的肝占位患者 112 例(肝占位组)，其中男 66 例，女 46 例，年龄 44～74 岁，平均(58.33±7.42)岁。病例纳入标准：单发肿瘤，肿瘤或增生直径＜7 cm；无腹腔积液、腹腔手术史，无化疗、放疗史，手术前经检查无肝部以外其它严重病症或病灶；患者签署知情同意书。同时纳入 34 例健康志愿者作为对照组，其中男 20 例，女 14 例，平均年龄(33.20±11.23)岁，纳入对照组者经检查无肝部急慢性疾病史，血常规检测表明肝功能正常。

2. 研究方法

仪器：Acuson S2000 彩色超声诊断仪(德国西门子)，4C1 探头，探头频率为 2.5～7.5 MHz；脉冲式色素浓度图像分析仪 DDG-3300K(日本光电)[9]。试剂：ICG 试剂(武汉艾美捷科技有限公司)。

ARFI 检测方法：①检查前患者禁食 8～12 h，取左侧卧位，沿右侧第 6、7、8 肋间对肝脏右叶组织进行检测；②将弹性取样框与肝表面垂直，深达约 2～5 cm，避开周围血管，嘱患者屏住呼吸；③按下剪切波发射键，发动一次高强度低频的脉冲波，接收横向剪切波速度(Vs，单位 m/s)。每个患者重复测量 10 次，取 Vs 的平均值为 LS 值。

ICG 检查采用脉动色素浓度测定法(pulse dye densitomentry，PDD)法。具体准备步骤如下：①清晨空腹状态，患者取仰卧位，保持检测环境安静，并排除其他影响因素，如手机、胆囊造影剂等；②测量体重(kg)，以 0.5 mg/kg 计算 ICG 用量；③选择一侧肘中静脉穿刺，放置留置针，采 2 mL 静脉血进行常规血红蛋白(Hb)检查；④每 25mg ICG 以 5 mL 灭菌注射液用水稀释，配置成 ICG 溶液；ICG 检查具体检测步骤如下：①启动 DDG 分析仪和数据分析软件界面，输入 Hb、身高、体重、ICG 用量等数据；②将分析仪的鼻感光探头正确固定于患者的鼻翼处，将配置好的 ICG 溶液于 10 s 内经留置针均匀注入；③6 min 检测完成后，软件进行数据分析和输出，获得血浆清除率 ICG-k 值、ICG15 min 滞留率 ICG-R15 值。患者全程保持安静，平静呼吸。

3. Child-Pugh(CP)评分

根据患者的血清总胆红素(μ mol/L)、白蛋白(g/L)、凝血酶原延长时间(s)等指标及是否有腹腔积液等身体情况进行 Child-Pugh 评分。

4. 病理诊断

手术时取肝占位周围正常肝组织进行固定、石蜡包埋、切片，行常规 HE 染色和 Masson 染色。非手术患者为活检组织进行固定、染色。由两位病理科医师对肝纤维化程度进行评估(健康志愿者不进行此项评估)。肝纤维化病理分期评估标准依据 Metavir 分期[10]，主要分为 F0～F4 期：F0，无肝纤维化；F1，仅在肝汇管区发现纤维化，但无明显分隔，为轻度纤维化；F2，汇管区有纤维化，伴少量分隔但小叶结构大部仍保留，为中度纤维化；F3，汇管区有纤维化并有大量分隔，但无肝硬化，为重度纤维化；F4，肝硬化。

5. 统计学分析

采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析，计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。手术治疗与非手术治疗患者 LS 值比较、肝脏占位组与健康对照组 LS 值比较采用独立样本 t 检验。采用 Pearson 相关分析检验 LS 值与 ICG-R15、ICG-K、CP 评分、纤维化分期之间的相

关性。CP 评分各级之间、肝纤维化各病理分期之间 LS 值的比较采用 KruskaI-WaIIis H 检验；以肝纤维化病理分期为金标准，采用受试者工作特性(receiver operating characteristic，ROC)曲线评价 LS 值对肝占位患者肝纤维化分期的诊断效能。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 肝占位组与对照组 LS 值对比分析

所有肝占位患者和健康志愿者均获得有效的 LS 值(表 1，图 1)。统计学分析结果表明肝占位组的 LS 值高于对照组，差异有统计学意义($P<0.001$)。

表 1 肝占位组与对照组 LS 值

分组	例数(例)	LS 值(m/s)
肝占位组	112	1.78±0.48
对照组	34	1.19±0.11

注：$t=12.063$，$P<0.001$。

2. 肝占位患者 LS 值与纤维化分期结果相关性

通过肝储备功能的综合评估和征求患者意见，112 例肝占位患者中 21 例选择非手术方法治疗(9 例射频消融术，12 例介入栓塞治疗)，91 例选择肝切除术。非手术患者 LS 值为(2.49±0.27) m/s，手术患者 LS 值为(1.49±0.37) m/s，两者差异有统计学意义($P<0.001$)。

肝脏穿刺活检和术后病理的 Metavir 分期结果显示 F0 期 22 例，F1 期 14 例，F2 期 34 例，F3 期 28 例，F4 期 14 例。肝占位组不同肝纤维化分期的 LS 值见表 2。统计学分析结果表明肝纤维化分期与肝占位患者 LS 值呈显著正相关($r=0.823$，$P<0.001$)，不同纤维化分期 5 组之间的 LS 值差异有统计学意义($H=83.226$，$P<0.001$)，组间两两比较差异均有统计学意义(P 值均<0.05)。

表 2 肝纤维化不同病理分期患者的 LS 值

组别	例数(例)	LS 值(m/s)
F0 期	22	1.19±0.239
F1 期	14	1.29±0.141
F2 期	34	1.59±0.152
F3 期	28	1.77±0.129
F4 期	14	2.33±0.393

以病理诊断肝纤维化分期为标准，对 LS 值评估肝纤维化程度进行 ROC 曲线分析。结果表明以 1.395 m/s为界值，LS 值诊断 F1 或以上分期的敏感度为 86.7%，特异度为 94.5%；以 1.444 m/s 为界值，LS 诊断 F2 或以上分期的敏感度为 96.1%，特异度为 91.7%；以 1.625 m/s 为界值，LS 值诊断 F3 或以上分期的敏感度为 90.5%，特异度为 94.3%；以 1.975 m/s 为界值，LS 值诊断 F4 或以上分期的敏感度为 85.7%，特异度为 97.9%(图 2)。

3. LS 值与 ICG 检查、CP 评分结果的相关性

所有肝占位患者和健康志愿者均获得有效的 ICG 检查结果和 CP 评分结果。肝占位组的 ICG-R15 值为(9.13±3.79)%，ICG-K 值为(0.200±0.033)/min；对照组的 ICG-R15 值为(6.04±3.60)%，ICG-K 值为(0.140±0.017)/min。肝占位组和对照组的 ICG-R15 值差异有统计学意义($t=4.216$，$P<0.001$)，而两组的 ICG-K 值差异无统计学意义($t=14.146$，$P<0.001$)。肝占位组的 ICG-R15、ICG-K 与 LS 值均显著相关($r=0.716$，$P<0.001$；$r=-0.717$，$P=0.000$)。根据 CP 评分级别，各组别的 LS 值见表 3，各组间差异有统计学意义($H=72.201$，$P=0.000$)，且 CP 评分越高，AFRI 技术测得的 LS 值越高。

表 3 不同 CP 评分级别间 LS 值比较

CP 评分分级	例数(例)	LS 值(m/s)
A 级(5～6 分)	60 (包括健康志愿者 34 例)	1.47±0.40
B 级(7～9 分)	40	1.69±0.26
C 级(10～15 分)	46	2.26±0.32

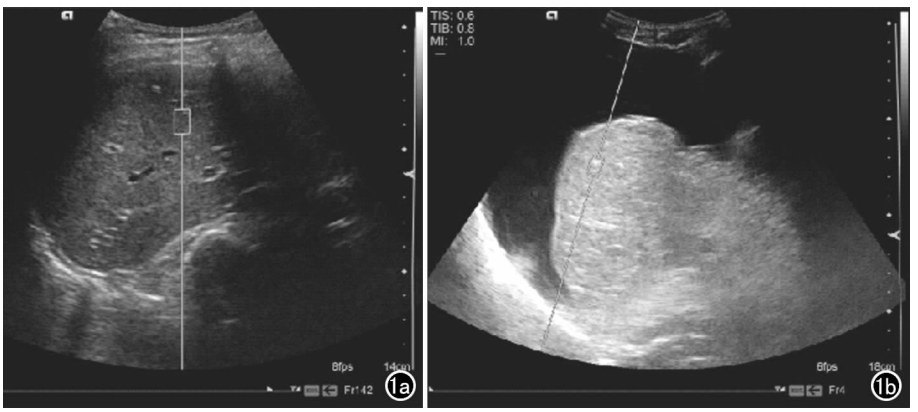

图 1 应用 ARFI 技术检测肝占位患者和健康志愿者并测量 LS 值。a) 健康志愿者 LS 值测量；b) 肝占位患者 LS 值测量。

讨 论

临床上评估肝储备功能的方法众多，主要包括 4 类：①肝脏血清化实验；②综合评分体系，如 Child-Pugh 评分；③肝脏功能定量实验，如 ICG 代谢实验；④借助医学影像的肝脏体积测量[11]。Child-Pugh 评分近年来一直被认为是肝功能评估的金标准[12]。临床上选择手术进行肝切除的患者，大多为 CP 评分 A 级，但是仍有术

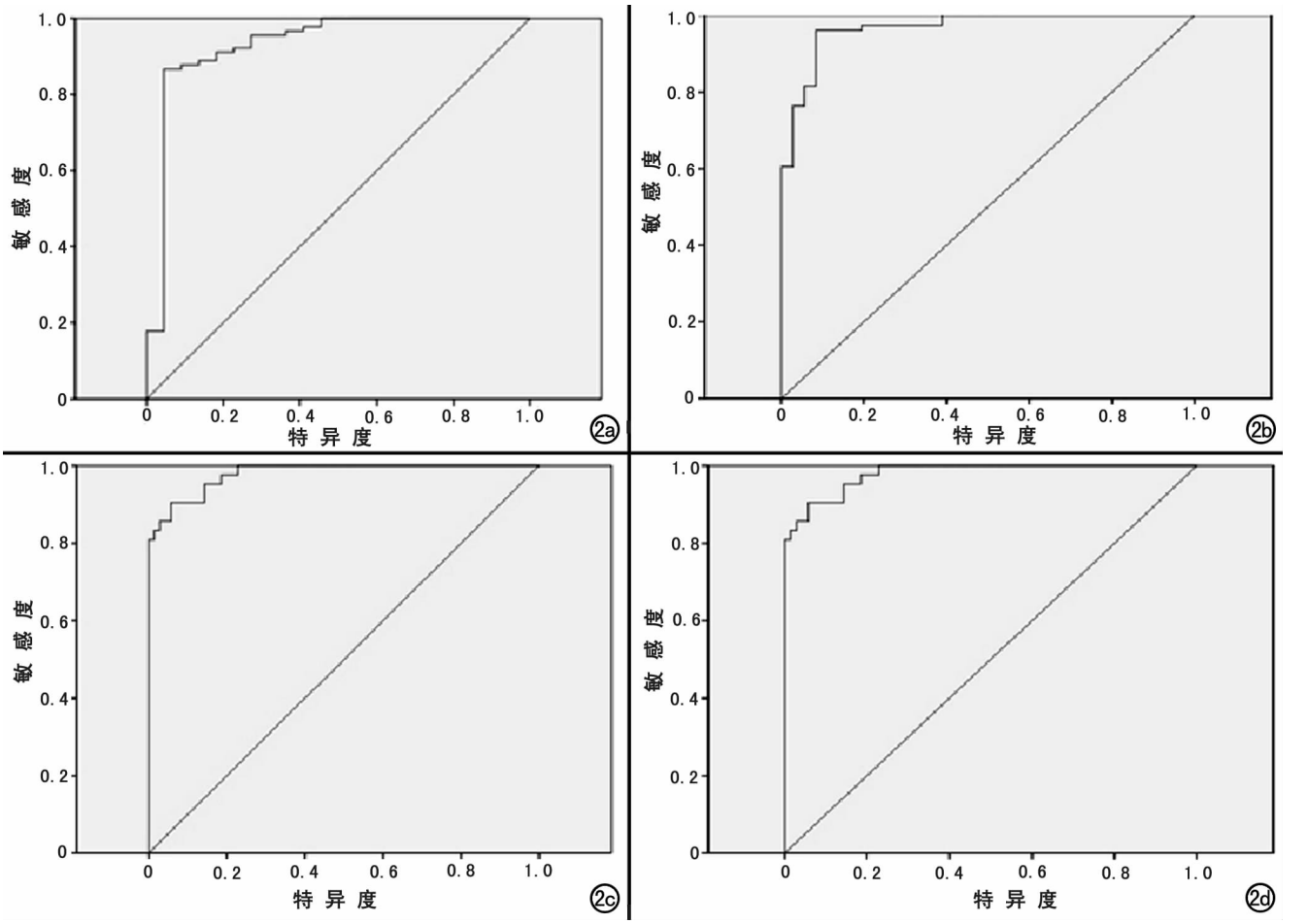

图 2 LS 值评估肝纤维化程度的 ROC 曲线。a) LS 值诊断 F1 及以上分期的 ROC 曲线；b) LS 值诊断 F2 及以上分期的 ROC 曲线；c) LS 值诊断 F3 及以上分期的 ROC 曲线；d) LS 值诊断 F4 分期的 ROC 曲线。

后发生肝功能衰竭和死亡的报道[13]。同时，借助其他指标发现 CP 评分均为 A 级的患者彼此的肝脏储备功能也有很大不同[14]。因此临床上仍然迫切需要更好的方法评估肝储备功能。

肝脏储备功能反应肝脏潜在的功能状况，随着肝纤维化的发展，肝脏硬度增加，肝脏组织顺应性降低，弹性亦变小。长期以来，肝脏纤维化程度一直是临床观察和治疗肝病进程的最重要指标。ARFI 技术目前已经广泛用于评估肝脏纤维化，LS 值也被认为是反映肝纤维化程度的可靠指标。如 Lupsor 等[15]通过对 112 例丙型肝炎患者进行肝纤维化病理分期和 AFRI 检测，发现 LS 值与肝纤维化病理分期之间显著相关；Wang 等[16]的研究也认为 AFRI 是检测肝脏纤维化程度的有效方法，主要依据为患者肝脏纤维化分期与活检病理分期有良好的一致性。这些研究提示 ARFI 可以通过测量 LS 值来评估肝脏纤维化程度，从而反映肝储备功能。

本研究通过对比肝占位组患者和健康志愿者的 LS 值，发现肝占位组平均 LS 值为(1.78±0.48) m/s，对照组为(1.19±0.11) m/s，肝占位组 LS 值显著高于对照组，差异有统计学意义($P<0.001$)。此外，本研究结果表明肝占位组 LS 值与肝脏病理分期显著相关($P<0.001$)，相关系数 $r=0.823$。ROC 曲线分析显示，诊断 F1 或以上分期时，最佳 LS 值为 1.395 m/s；诊断 F2 或以上分期时，最佳 LS 值为 1.444 m/s；诊断 F3 或以上分期时，最佳 LS 值为 1.625 m/s；诊断 F4 期时，最佳 LS 值为 1.975 m/s，而当以不同 LS 值作为诊断不同肝脏纤维化分期的标准时，敏感度和特异度都可以达到 90%左右。这一结果表明 ARFI 可以很好地反映肝脏组织内部的弹性变化，与国外相关研究结果一致[17-19]。

此外，本研究中 ARFI 测得的 112 例肝占位患者的 LS 值与 ICG15 呈显著正相关($r=0.716$，$P<0.001$)，LS 值与 ICG-K 呈显著负相关($r=-0.717$，$P<0.001$)。这说明 LS 值随着 ICG-R15 的升高而增加，肝脏清除率减慢使肝脏受损加重，这亦证实了 ARFI 通过测定 LS 值可评估肝脏储备功能。

CP 评分的增加反映了肝脏损伤程度的加重。本研究中 CP 评分为 A、B、C 级的患者的 LS 值也逐渐增加，说明 LS 值随 CP 评分的升高而增加。这是因为肝

功能受损严重时，肝脏硬度变高，其肝脏储备功能亦会下降，也说明 LS 值可以反映肝脏储备功能。本研究中 CP 评分为 C 级的患者共 46 例，病理结果均为肝硬化，其中 14 例病理分期为 F4 期。本研究中共有 91 例患者选择肝切除术，术后有 12 例患者发生轻度肝功能不全，经过治疗指标恢复正常。12 例发生术后轻度肝功能不全的患者中 CP 评分 A 级者 1 例，B 级者 4 例。此外，张宇晴等[20]的研究也发现相同 CP 分级的患者之间肝脏储备功能可以相差很大。这些都说明 CP 评分法尚有很多不足之处。

本研究同时发现 ARFI 技术尚有不足，如 ARFI 的测量受运动影响很大，脂肪组织会让声波产生强烈衰减，肥胖者难以获得准确数据。此外，ARFI 获得的数值不稳定，需要患者的密切配合等。因此，ARFI 技术有待于进一步完善。

综上所述，ARFI 能够通过测量 LS 值间接反映肝脏纤维化程度和其储备功能，且具有快速、简单、无创及应用范围广等特点，可为肝脏占位患者手术方式的选择和切除范围的评估提供重要信息，值得临床推广。

参考文献：

[1] 邵祥强，肖华胜. 肝纤维化发病机制与临床诊断的研究进展[J]. 世界华人消化杂志，2011，19(3)：268-274.

[2] 秦棪楠. 乙肝、肝纤维化/肝硬化及肝癌发展过程中蛋白质糖基化变化的研究[D]. 西安：西北大学，2013.

[3] Bryant R，Laurent A，Tayar C，et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma[J]. Surg Oncol Clin N Am，2008，17(3)：607-633.

[4] Wang R，Chen JJ，Hu B. Transrectal real-time elastography-guided transperineal prostate biopsy as an improved tool for prostate cancer diagnosis[J]. Int J Clin Exp Med，2015，8(4)：6522-6529.

[5] Haque M，Robinson C，Owen D，et al. Comparison of acoustic radiation force impulse imaging (ARFI) to liver biopsy histologic scores in the evaluation of chronic liver disease：a pilot study[J]. Ann Hepatol，2010，9(3)：289-293.

[6] Zhang D，Li P，Chen M，et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis in patients with alcoholic liver disease using acoustic radiation force impulse elastography[J]. Abdom Imaging，2015，40(4)：723-729.

[7] Chiaradia M，Baranes L，Pigneur F，et al. Liver magnetic resonance diffusion weighted imaging：2011 update[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol，2011，35(8-9)：539-548.

[8] 李广明. 慢性肝病肝脏储备功能与肝纤维化的相关性分析[J]. 中国医药导报，2012，9(13)：181-182.

[9] 张志伟，钱雪松. ACUSON S2000 彩色多普勒超声诊断仪 ARFI 技术原理及临床应用[J]. 医疗卫生装备，2012，33(8)：125-126.

[10] 唐光健. 对比增强超声肝纤维化分期与 METAVIR 评分的多中心前瞻性研究[J]. 国际医学放射学杂志，2009，32(5)：517-517.

[11] 吴奔，李建生，英卫东. 肝癌患者术前肝脏储备功能的综合评估[J]. 国际外科学杂志，2010，37(8)：534-537.

[12] 邢荣春，郑军，肖建华. Child-Pugh 分级的发展及临床应用[J]. 山东医药，2011，51(52)：114-115.

[13] Mahmoud M，Abdel-Kader R，Hassanein M，et al. Antipyrine clearance in comparison to conventional liver function tests in hepatitis C virus patients[J]. Eur J Pharmacol，2007，569(3)：222-227.

[14] Huo TI，Lin HC，Wu JC，et al. Proposal of a modified Child-Turcotte-Pugh scoring system and comparison with the model for end-stage liver disease for outcome prediction in patients with cirrhosis[J]. Liver Transpl，2006，12(1)：65-71.

[15] Lupsor M，Badea R，Stefanescu H，et al. Performance of a new elastographic method (ARFI technology) compared to unidimensional transient elastography in the noninvasive assessment of chronic hepatitis C. Preliminary results[J]. J Gastrointestin Liver Dis，2009，18(3)：303-310.

[16] Wang MH，Palmeri ML，Guy CD，et al. In vivo quantification of liver stiffness in a rat model of hepatic fibrosis with acoustic radiation force[J]. Ultrasound Med Biol，2009，35(10)：1709-1721.

[17] Kassaye S，Li Y，Huhn G，et al. Direct and Indirect serum markers of liver fibrosis compared with transient elastography among women in the women's interagency HIV study[J]. J AIDS Clin Res，2015，6(4)：466.

[18] Friedrich-Rust M，Wunder K，Kriener S，et al. Liver fibrosis in viral hepatitis：noninvasive assessment with acoustic radiation force impulse imaging versus transient elastography[J]. Radiology，2009，252(2)：595-604.

[19] Trovato FM，Atzori S，Musumeci G，et al. Liver and spleen transient elastography and acoustic radiation force impulse measurements. Performance and comparison of measurements in the same area concurrently assessed for liver fibrosis by biopsy[J]. Adv Med Sci，2015，60(2)：300-306.

[20] 张宇晴，邹学森，王勋松，等. 肝癌肝硬化患者肝功能相关指标与 Child-Pugh 分级之间的相互关系[J]. 检验医学与临床，2010，7(10)：901-902.

（收稿日期：2016-03-21 修回日期：2016-06-01）