

# 组织结构声学定量分析技术评价早期肝硬化的应用价值

李晓金, 郑慧, 王迪, 姚翀, 李朝密, 万颖

**摘要** 目的 探讨组织结构声学定量分析技术(ASQ)在早期肝硬化(ELC)诊断中的应用价值。方法 收集60例健康志愿者(正常对照组)和40例病理诊断明确的ELC患者(ELC组)的ASQ图像,分析其肝实质的原始回波信号,记录 $\chi^2$ 直方图及ASQ相关参数,包括红线众数、红线平均值、红线标准差、蓝线众数、蓝线平均值、蓝线标准差及蓝红曲线下面积比,对各参数绘制受试者工作特征(ROC)曲线并获得界值。结果 红线众数、红线平均值、红线标准差、蓝线众数、蓝线平均值、蓝线标准差及蓝红曲线下面积比在正常对照组与ELC组间比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。ROC评价显示以上参数的ROC曲线偏左上角,曲线下面积(AUC)均大于0.7,且与AUC = 0.5比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。其中,蓝红曲线下面积比的AUC大于0.9,其界值为0.10,对应的灵敏度和特异度分别为76%和98.2%。结论

ASQ技术是非侵入性检测ELC的新技术,其相关参数,特别是蓝红曲线下面积比在ELC的定量诊断中有一定的应用价值。

**关键词** 组织结构声学定量分析技术;早期肝硬化;ROC曲线;超声

中图分类号 R 512.6; R 445.11

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2015)02-0231-04

肝硬化是临床常见的慢性进行性肝病,指弥漫性肝脏纤维化伴有异常结节形成,因伴发肝功能衰竭和门脉高压症等表现而容易诊断。早期肝硬化(early liver cirrhosis, ELC)由于缺乏特异性的临床症状,不易早期发现和诊断。近年研究<sup>[1]</sup>表明,如果能给予及时有效的病因治疗,可以逆转ELC。因此,确诊ELC对及时干预和逆转其发展具有重要的临床意义。该研究主要应用组织结构声学定量分析技术(acoustic structure quantification technology, ASQ)对肝脏的声学结构进行分析,旨在探讨其在ELC诊断中的应用价值,并结合受试者工作特征(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线,确立能准确评价ELC的特异指标及临界值。

## 1 材料与方法

**1.1 病例资料** 选取2013年6月~2014年7月于安徽医科大学第一附属医院感染科住院并经肝组织

2014-11-03 接收

基金项目:安徽省高校自然科学基金重点项目(编号:KJ2013A166)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院超声科,合肥 230022

作者简介:李晓金,女,硕士研究生;

郑慧,女,教授,主任医师,硕士生导师,责任作者, E-mail: zhenghuiayfysk@163.com

vascular endothelial growth factor (VEGF), vascular endothelial growth factor receptor-1 (VEGFR-1) and vascular endothelial growth factor receptor-2 (VEGFR-2) in the villi tissue of patients with missed abortion (MA) and early pregnant women. To explore the influence of hypoxia on placenta angiogenesis in missed abortion. **Methods** To detect the expression of HIF-1 $\alpha$ , VEGF, VEGFR-1 and VEGFR-2 in the villi tissue of 35 cases of MA patients (research group) and 32 early pregnant women (control group) who underwent induced abortion surgery by immunohistochemistry, and the results were statistical analysis. **Results** HIF-1 $\alpha$ , VEGF, VEGFR-1 and VEGFR-2 were expressed both in the villi tissue of research group and the control group. The expression of HIF-1 $\alpha$  was higher in the research group than in the control group ( $P < 0.05$ ). The expressions of VEGF, VEGFR-2 were significantly lower in the research group than in the control group ( $P < 0.05$ ); the expression of HIF-1 $\alpha$  was positively correlated with VEGF, VEGFR-1 and VEGFR-2 in the control group, and the expression of HIF-1 $\alpha$  was negatively correlated with VEGF and VEGFR-2 in the research group ( $P < 0.05$ ), which had no correlation with VEGFR-1. **Conclusion** The expression of HIF-1 $\alpha$  in the villi tissue of MA is up-regulated, the blood vessel formation of placenta decreases by adjusting the VEGF and VEGFR-2 genes transcription, which maybe is the important causes for MA.

**Key words** HIF-1 $\alpha$ ; VEGF; VEGFR-1; VEGFR-2; missed abortion

穿刺活检证实为 ELC 的患者 40 例作为 ELC 组,其中男 24 例,女 16 例;年龄 24 ~ 52 (38.84 ± 7.13) 岁。超声图像有一定改变,实验室指标异常(血清蛋白 ≥ 35 g/L,但低于正常值,胆红素 < 35 mol/L,凝血酶原活动度 > 60%,血清谷丙转氨酶及谷草转氨酶轻度升高),排除肝炎合并脂肪肝者及过量饮酒、药物或遗传性疾病等导致的脂肪肝者。选取同期于我院体检合格的健康者 60 例作为正常对照组,其中男 36 例,女 24 例;年龄 16 ~ 57 (33.62 ± 7.81) 岁。无肝病史和肝病临床表现,血生化指标在正常范围,病毒感染标志物阴性。两组性别、年龄<sup>[2]</sup>相匹配,差异无统计学意义。

**1.2 主要仪器** 采用日本东芝 Aplio 500 彩色多普勒超声诊断仪,凸阵探头,THI 5.0 MHz,内置 ASQ 成像技术软件。

**1.3 研究方法**

**1.3.1 图像采集** 受检者取仰卧位及左侧卧位,充分暴露腹部,双手置于头顶,先行肝脏常规超声检查,并应尽可能避开明显的血管、胆管结构。选择肝穿刺感兴趣区(region of interest, ROI),一般位于肝右叶第 5、6 肋间,嘱受检者屏住呼吸,开启 ASQ 检测功能,采用 ASQ 成像技术软件存储动态影像 3 ~ 4 s。行 ASQ 检查后当天于同一部位行肝穿刺组织病理活检。

**1.3.2 软件分析** 导出 ASQ 动态图像,利用 ASQ 软件进行脱机分析。将取样框置于肝包膜下方并尽可能与该切面肝包膜垂直,取样框不小于 30 mm × 20 mm,取样深度 ≤ 6 cm,焦点 4.0 cm,分析获得红、蓝两条曲线的  $\chi^2$  直方图及相关参数:众数(ROI 内出现次数最多的  $\chi^2$  值)、平均值(ROI 内所有取样点  $\chi^2$  值的均值)、标准差(ROI 内取样点的离散度)和蓝红曲线下面积比。重复操作 6 次,去掉极值,取平均值。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS 17.0 软件进行分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示。两样本间比较选用独立样本 *t* 检验。使用 ROC 过程时,以 ASQ 相关参数作为检验变量,以肝穿诊断结果作为状态变量,分别对各参数绘制 ROC 曲线,计算曲线下面积(the area under the curve, AUC) 并确定各参数的界值。

**2 结果**

**2.1 正常对照组与 ELC 组 ASQ 的  $\chi^2$  直方图特点**

正常对照组红色曲线平滑,曲线在横轴分布较窄,峰值稍大于或小于 100%,蓝色 AUC 较小;ELC 组红色曲线不平滑,峰值后移,明显大于 100%,在横轴分布较宽,蓝色曲线高度和宽度均增加,AUC 明显增大。见图 1。

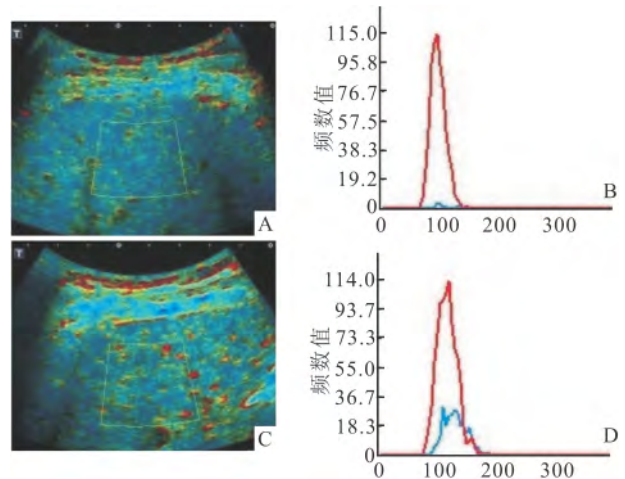


图 1 正常对照组与 ELC 组 ASQ 的彩色编码图及  $\chi^2$  直方图  
A: 正常对照组 ASQ 的彩色编码图; B: 正常对照组 ASQ 的  $\chi^2$  直方图; C: ELC 组 ASQ 的彩色编码图; D: ELC 组 ASQ 的  $\chi^2$  直方图

**2.2 正常对照组与 ELC 组 ASQ 相关参数比较**

正常对照组和 ELC 组红线参数(红线众数、红线平均值、红线标准差)、蓝线参数(蓝线众数、蓝线平均值、蓝线标准差)、蓝红 AUC 比较差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。

表 1 正常对照组及 ELC 组 ASQ 各定量参数值( $\bar{x} \pm s$ )

项目	正常对照组	ELC 组	<i>t</i> 值
红线众数	99.93 ± 2.02	108.25 ± 6.70**	-8.85
红线平均值	103.72 ± 2.05	112.24 ± 6.48**	-9.34
红线标准差	14.94 ± 1.58	17.25 ± 1.91**	-6.81
蓝线众数	116.66 ± 9.94	126.45 ± 6.34**	-5.96
蓝线平均值	124.30 ± 10.11	137.26 ± 7.99**	-7.26
蓝线标准差	20.62 ± 9.15	27.97 ± 7.93**	-4.40
蓝红 AUC	0.05 ± 0.03	0.27 ± 0.17**	-8.31

与正常对照组比较: \*\*  $P < 0.01$

**2.3 ASQ 相关参数的 ROC 曲线**

绘制 ROC 曲线,计算 AUC,同时确定界值,并比较不同参数的灵敏度和特异度。见图 2。经 SPSS 17.0 软件分析计算,红线众数、红线平均值、红线标准差、蓝线众数、蓝线平均值、蓝线标准差的 AUC 均介于 0.7 ~ 0.9,蓝红曲线下面积比的 AUC > 0.9。各曲线下面积分

别与  $AUC = 0.5$  比较差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。根据 SPSS 17.0 输出表中的统计结果, 选择约登指数最大时, 即 ROC 曲线上最靠近左上方的点所对应的参数值即为最佳诊断界值。见表 2。

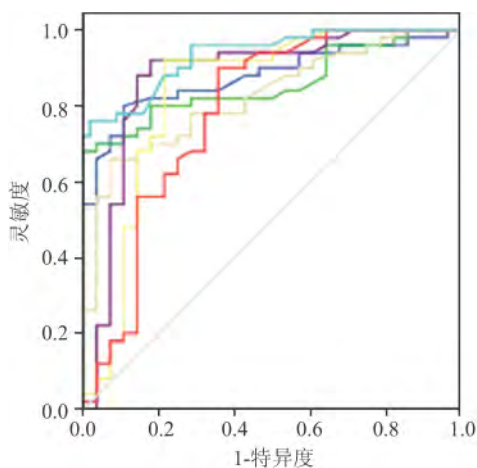


图 2 ROC 曲线

表 2 ASQ 相关参数的 ROC 曲线参数汇总

项目	面积	标准误	P 值	95% CI	界值	灵敏度 (%)	特异度 (%)
红线众数	0.878	0.036	0.000	0.807 ~ 0.948	101.78	80	89.3
红线平均值	0.858	0.039	0.000	0.782 ~ 0.934	108.24	68	100.0
红线标准差	0.824	0.041	0.000	0.744 ~ 0.904	17.04	66	92.9
蓝线众数	0.876	0.037	0.000	0.803 ~ 0.949	117.95	92	82.1
蓝线平均值	0.837	0.042	0.000	0.755 ~ 0.919	126.09	92	78.6
蓝线标准差	0.782	0.046	0.000	0.693 ~ 0.872	19.45	90	64.3
蓝红 AUC	0.934	0.023	0.000	0.890 ~ 0.978	0.10	76	98.2

### 3 讨论

肝纤维化是慢性肝病向肝硬化发展的必经途径<sup>[3]</sup>, 其根据肝纤维化范围分为  $S_1 \sim S_4$  期, 本研究仅对  $S_4$  期即 ELC 期患者肝纤维化情况进行分析和探讨。

肝组织病理学检查一直被认为是诊断 ELC 的“金标准”<sup>[4-5]</sup>, 但其具有创伤性、可重复性差等缺点。由于组织的声阻抗变化不明显<sup>[6]</sup>, 常规超声检查的灵敏度和特异度也有限<sup>[7]</sup>。ASQ 技术是运用统计学方法定量评价<sup>[8]</sup> ELC 的超声新技术。系统内置正常肝脏回声信号作为标准, 然后采集实测肝脏回声信号, 对 ROI 的回声强度进行  $\chi^2$  检验, 检验两者概率密度函数的差异。经处理后得到的  $\chi^2$  直方图包括红、蓝两条曲线, 其分别代表 ROI 中  $\mu + 4\sigma$  范围内、外的取样点通过计算后得到的图像。

Toyoda et al<sup>[9]</sup> 采用 ASQ 技术研究了慢性丙型肝炎患者的肝纤维化程度, 结果显示, ASQ 定量参数与活检肝纤维化等级有很好的相关性。周琦等<sup>[10]</sup> 应用 ASQ 技术对 90 例肝硬化患者的肝纤维化程度进行分析, 表明 ASQ 技术参数特别是蓝红 AUC 可以作为诊断肝硬化的量化指标。

本研究应用 ASQ 对正常对照组和 ELC 组肝脏的声学结构特性进行分析, 比较 ASQ 参数表明, 正常对照组和 ELC 组红线众数、红线平均值、红线标准差、蓝线众数、蓝线平均值、蓝线标准差及蓝红曲线下面积比差异有统计学意义。ELC 组的各参数值均较正常对照组高, 可能是正常对照组的肝组织为小于超声波长的微小结构排列组成, 其回声信号强度的概率密度函数符合瑞利分布, 肝组织回声均匀; 而 ELC 组的肝组织内异常基质增多, 弥漫性纤维增生致小叶结构紊乱, 形成不同的散射结构, 声阻抗增大。

ROC 曲线是一种广泛应用的数据分析方法, 能对诊断方法进行准确性评价。ROC 的 AUC 可反映诊断实验的准确性大小, AUC 取值范围通常为 0.5 ~ 1.0。一般认为当 AUC 为 0.5 ~ 0.7 时表示诊断的准确性较低; 0.7 ~ 0.9 时表示诊断的准确性中等; 0.9 以上时表示诊断的准确性较高。本研究对 ASQ 技术的 7 组参数分别绘制 ROC 曲线, 同时确定界值, 并比较不同参数的灵敏度及特异度。通过绘制 ROC 曲线得出的 AUC 应与随机情况下获得的  $AUC = 0.5$  进行非参数检验。根据 ROC 曲线, 红线众数、红线平均值、红线标准差、蓝线众数、蓝线平均值和蓝线标准差的 AUC 均介于 0.7 ~ 0.9 表示诊断准确性中等, 而蓝红曲线下面积比的 AUC 为 0.934,  $> 0.9$  表示诊断的准确性较高, 且各参数的 AUC 与  $AUC = 0.5$  比较差异均有统计学意义。从灵敏度和特异度看, 各个参数均具有较高的临床使用价值。在 ROC 曲线上确定蓝红曲线下面积比 0.10 为最佳临界点, 并同时具有较高的灵敏度和特异度。与以上参数相比, 其能更加准确地区分正常肝组织与早期肝硬化肝组织原始回声信号的差异, 这与周琦等<sup>[10]</sup> 的观点一致。

综上所述, ASQ 技术作为定量评价 ELC 的一种新手段, 能准确反映 ELC 患者肝纤维化的情况。本研究通过 ASQ 与 ROC 的联合运用对 ELC 给予定量分析, 克服了经验判断所固有的主观性, 使得超声对

ELC 的临床诊断更科学化、客观化,提高了诊断的准确性,并且具有无创、可重复性高等优点,因此具有潜在的临床应用前景。

### 参考文献

- [1] Marcellin P, Gane E, Buti M, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study [J]. *Lancet*, 2013, 381(9865): 468-75.
- [2] 杨国春, 宫建, 王学梅, 等. 组织结构声学定量技术评估正常成人肝脏组织声学结构的初步研究 [J]. *中国医学工程*, 2013, 21(7): 22-3.
- [3] 葛永祥, 王丽辉, 马健. 肝纤维化诊断新进展 [J]. *医学综述*, 2011, 17(19): 2952-5.
- [4] Rockey D C, Bissell D M. Noninvasive measures of liver fibrosis [J]. *Hepatology* 2006, 43(2 Suppl 1): S113-20.
- [5] 胡锡琪. 肝穿刺活组织检查是评估肝纤维化的金标准吗 [J]. *中华肝脏病杂志* 2012, 20(8): 568-70.
- [6] 陈煜, 王宝恩, 贾继东, 等. 慢性乙型肝炎肝纤维化程度的无创性评估 [J]. *中华肝脏病杂志* 2003, 11(6): 354-7.
- [7] 肖绍树, 石艳. 超声诊断肝纤维化的研究现状 [J]. *中华超声影像学杂志* 2006, 15(4): 318-20.
- [8] 王云忠, 王学梅, 李银燕, 等. 组织结构声学定量技术在肝脏弥漫性病变中的应用价值 [J]. *世界华人消化杂志* 2013, 21(5): 488-53.
- [9] Toyoda H, Kumada T, Kamiyama N, et al. B-mode ultrasound with algorithm based on statistical analysis of signals: evaluation of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C [J]. *AJR Am J Roentgenol* 2009, 193(4): 1037-43.
- [10] 周琦, 许永波, 姜珏, 等. 声学组织定量技术定量诊断肝硬化的初步探讨 [J]. *临床超声医学杂志* 2013, 15(10): 671-3.

## The application value in early liver cirrhosis by acoustic structure quantification technology

Li Xiaojin, Zheng Hui, Wang Di, et al

(Dept of Medical Ultrasonics, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

**Abstract Objective** To explore the application value of acoustic structure quantification (ASQ) technology in early liver cirrhosis. **Methods** Sixty healthy volunteers (control group) and forty patients with histologically proved early liver cirrhosis (early liver cirrhosis group) were examined by ASQ. The original ultrasonic echo signal of the liver parenchyma was analyzed. The chi-square histogram and relevant parameters (Red Mode, Red Ave, Red SD, Blue Mode, Blue Ave, Blue SD and FD ratio) were recorded and comparatively analyzed. Receiver operating characteristic (ROC) curves were drawn for each parameter, and the critical values were obtained by ROC curves. **Results** Statistically significant differences in Red Mode, Red Ave, Red SD, Blue Mode, Blue Ave, Blue SD and FD ratio were found between control group and early liver cirrhosis group ( $P < 0.01$ ). ROC showed that the curves of the seven parameters were in the upper left corner. The areas under the ROC curves (AUC) were greater than 0.7, compared with AUC equals 0.5, statistically significant differences were found between them ( $P < 0.01$ ). Among these parameters, the AUC of FD ratio was greater than 0.9, the critical value of which was 0.10, with high sensitivity (76%) and specificity (98.2%). **Conclusion** ASQ is a new technology for the detection of early cirrhosis, which parameters, especially the FD ratio, has certain application value in the quantitative assessment of early liver cirrhosis.

**Key words** acoustic structure quantification technology; early liver cirrhosis; receiver operating characteristic curve; ultrasound