

www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm.

[10] FDA.Guidance for industry : ANDAs; pharmaceutical solid polymorphism; chemistry, manufacturing, and controls information [Z/OL].(2007)https://www.fda.gov/media/71375/download.pdf.

[11] FDA.Guidance for industry nonclinical studies for development of pharmaceutical excipients [Z/OL]. (2005). https://www.fda.gov/media/72260/download.pdf.

[12] ICH.S7A Safety pharmacology studies for human pharmaceuticals [Z/OL].(2002). https://www.fda.gov/media/72033/download.pdf.

[13] ICH.S5(R3) Detection of toxicity to reproduction [Z/OL].(2002). https://www.fda.gov/media/108894/download.pdf.

[14] 国家药典委员会.中国药典(四部)[S].北京:中国医药科技出版社,2015:374.

[15] 汤慧,吴玉祥,张萍,等.盐酸表柔比星质量标准的比较与探讨[J].安徽医药,2018,22(2):235-237.

(收稿日期:2019-05-21,修回日期:2019-07-09)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.11.008

◇临床医学◇

组织声学结构定量技术在酒精性肝纤维化诊断中的应用

姚翀,张超学

作者单位:安徽医科大学第一附属医院超声科,安徽 合肥 230022

通信作者:张超学,男,主任医师,博士生导师,研究方向为超声诊断学,E-mail:zcxay@163.com

基金项目:安徽省自然科学基金项目(1708085MH205)

摘要:目的 探讨组织声学结构定量技术(ASQ)在酒精性肝纤维化诊断中的应用。**方法** 选取2017年7月至2018年6月安徽医科大学第一附属医院住院经肝活检确诊的酒精性肝纤维化病人51例,为观察组;选取同期体检的健康志愿者37例,为健康对照组。两组均采用ASQ检测肝脏,获得 χ^2 直方图和相关参数,包括红色和蓝色曲线的标准差值、平均值、众数值和蓝红色曲线下的面积比值。**结果** 与对照组相比,观察组的红色曲线分布变宽,不平滑,峰值明显大于100%,蓝色曲线下面积显著增加,峰值和宽度均显著增加。观察组红色曲线的标准差值、红色曲线的众数值、红色曲线的平均值、蓝色曲线的众数值、蓝色曲线的平均值和蓝红色曲线下的面积比值显著大于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。**结论** ASQ技术可以通过无创和客观的参数成像为酒精性肝纤维化的诊断提供依据。

关键词:肝硬化; 肝炎,酒精性; 超声检查; 组织声学结构定量; 酒精性肝纤维化

Application of tissue acoustic structure quantitative technique in the diagnosis of alcoholic liver fibrosis

YAO Chong, ZHANG Chaoxue

Author Affiliation: Department of Medical Ultrasonics, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230022, China

Abstract: Objective To explore the application of tissue acoustic structure quantitative technique (ASQ) in the diagnosis of alcoholic liver fibrosis. **Methods** Fifty-one patients with alcoholic liver fibrosis confirmed by liver biopsy in the first Affiliated Hospital of Anhui Medical University from July 2017 to June 2018 were selected as the experimental group, and 37 healthy volunteers were selected as the control group. Both groups underwent ASQ for liver examination and the χ^2 histogram and related parameters were obtained, including the mean, mode, standard deviation and area ratio under the blue-red curve. **Results** Compared with the control group, the distribution of the red curve in the experimental group became wider, uneven, and the peak value was more than 100%. The area under the blue curve increased significantly, and the peak value and width increased significantly. The red curve mode, red curve mean, standard deviation of red curve, blue curve mode, blue curve mean, and area ratio under the blue-red curve of the experimental group were significantly larger than those of the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.01$). **Conclusion** ASQ technology can provide a basis for the diagnosis of alcoholic liver fibrosis by non-invasive and objective parametric imaging.

Key words: Liver cirrhosis; Hepatitis, alcoholic; Ultrasonography; Acoustic structure quantification technology; Alcoholic liver fibrosis

随着人们生活方式的转变,我国酒精性肝炎的发病率逐年增加,已成为仅次于病毒性肝炎的第二大肝炎类型^[1]。各种原因引起的肝炎在转变至肝硬化之前,都要经历肝纤维化这一病理过程,而肝纤维化是可逆的^[2],把握该阶段的治疗是阻止其发展为肝硬化过程中唯一可靠的时机,因此早期诊断至关重要。组织声学结构定量(ASQ)技术基于超声系统回波信号的统计分析,是近年来开发的一种新的成像技术,可以进行肝实质回波信号的定量分析和数据处理。以往研究主要集中在由病毒性肝炎引起的肝纤维化和早期肝硬化,因此探索ASQ技术在酒精性肝纤维化诊断中的应用价值具有重要的临床意义。

1 资料与方法

1.1 病例资料 选取2017年7月至2018年6月安徽医科大学第一附属医院消化及感染科住院有长期饮酒史的酒精性肝纤维化病人(男性每天摄入乙醇量 ≥ 40 g、女性每天摄入乙醇量 ≥ 20 g,饮酒时间 > 5 年)51例,为观察组。均符合酒精性肝病的诊断^[3]。其中男性48例,女性3例,年龄 (42.7 ± 10.3) 岁,年龄范围为29~61岁, γ -谷氨酰转肽酶 > 50 U/L,丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)均大于40 U/L且AST/ALT > 2 ,所有病人都行肝活检,病理诊断为肝纤维化。排除条件:病毒性肝炎,自身免疫性肝炎,脂肪肝,肝占位,腹水等。选取同期参加体检的健康志愿者37例,为对照组,其中男性31例,女性6例,年龄 (45.0 ± 10.7) 岁,年龄范围为23~64岁。无肝病史和饮酒史,病毒标志物阴性,肝功能正常。病人或其近亲属及健康志愿者对研究方案充分了解并签署知情同意书。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 仪器 采用东芝Aplio 500彩色多普勒超声诊断仪(内置ASQ成像和定量分析软件),5.0 MHz凸阵探头。

1.3 方法

1.3.1 超声引导下肝脏穿刺活检 在超声引导下进行肝活检穿刺,避开肝内大血管及胆管,标本长度均大于1.5 cm,至少包括6个以上汇管区,送病理诊断。

1.3.2 ASQ分析检查 受试者仰卧位,选择受试者肝右叶S7、S8段切面记录肝脏二维图像,后启动ASQ程序,要求屏气,采取4 s动态图像,导入ASQ分析软件,脱机进行数据分析,采样深度 < 6 cm,大小为30 mm \times 20 mm,焦点设置在2/3最大深度位置。获得 χ^2 直方图(红蓝两条曲线),并分别计算出两条

曲线的蓝红曲线下面积比值、平均值(感兴趣区域内所有采样点的 χ^2 值的平均值)、众数值(感兴趣区域中次数出现最多的采样点的 χ^2 值)、标准差值(感兴趣区域中的采样点的 χ^2 值离散度)。重复5次,去极值,取平均值。

1.4 统计学方法 采用SPSS 17.0软件进行统计分析。测量数据均为计量资料,用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验。以 $P < 0.01$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ASQ常规二维超声图比较 两组之间的二维图像差异不明显,即酒精性肝纤维化病人二维声像无明显特异性改变。ASQ彩色图像显示对照组的肝实质主要为蓝绿色。观察组肝脏的红色区域相对增加并且不规则地排列,并且蓝绿色区域相对减少。见图1。

2.2 ASQ χ^2 直方图比较 对照组的红色曲线是平滑的,水平轴分布窄,峰值靠近100%;蓝色曲线平滑,曲线下的面积很小。观察组的红色曲线不平滑,峰值显著向后偏离100%,水平轴分布变宽;蓝色曲线粗糙,峰值明显向后偏离100%,高度显著增加,曲线下面积显著增加。见图1。

2.3 红蓝曲线参数比较 观察组蓝红色曲线下面积比值、平均值、众数值和红色曲线标准差值均显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表1。

表1 酒精性肝纤维化51例对照组与健康人37例组织声学结构定量(ASQ)参数比较($\bar{x} \pm s$)

ASQ 参数	对照组 ($n = 37$)	观察组 ($n = 51$)	t 值	P 值
红线众数	100.21 \pm 1.37	107.24 \pm 3.28	13.743	0.000
红线均值	102.92 \pm 4.97	110.41 \pm 4.53	7.350	0.000
红线标准差值	11.38 \pm 1.56	16.42 \pm 2.45	11.767	0.000
蓝线众数	111.46 \pm 7.23	142.41 \pm 8.43	18.028	0.000
蓝线均值	113.48 \pm 6.5	144.89 \pm 7.11	21.199	0.000
蓝线标准差值	15.45 \pm 5.54	16.92 \pm 5.02	1.298	0.198
蓝红曲线下面积比值	0.15 \pm 0.02	0.26 \pm 0.05	14.221	0.000

3 讨论

随着国民收入的提高,中国人的饮酒量不断增高,导致酒精性肝纤维化和肝硬化的发病率也逐年上升,成为危害国民健康的重要因素。基于肝活检的组织切片染色是肝纤维化诊断的“金标准”^[4],但因其具有可重复性差和创伤性等缺点,临床上一直难以普及^[5]。常规二维超声在病毒性肝纤维化、肝硬化诊断中的作用已很明确^[6],但酒精性肝纤维化的声像表现特异性不强,因此很难做出诊断。ASQ

技术将正常人肝组织的回波信号设置为参考数据,并且在探头收集受试者肝脏的回波信号后,使用获得的数据与参考数据进行比较,通过 χ^2 检验获得 χ^2 值和 χ^2 直方图。蓝色和红色两条曲线分别表示通过计算肝脏感兴趣区域中的高强度回波信号和正常强度回波信号采样点的 χ^2 值而获得的 χ^2 直方图^[7]。曲线水平轴表示 χ^2 值,纵轴表示各 χ^2 值的出现次数。 χ^2 值越大,受试对象肝脏回声与正常肝脏回声之间的差异越大。由于该技术是对原始回声信号进行的分析,避免了主观因素的影响,检查结果更加可靠^[8]。万颖等^[9]通过对90例肝脏病理穿刺结果为慢乙肝肝纤维化病人的 χ^2 直方图的分析,发现 χ^2 值与肝活检的纤维化程度有很好的相关性,其红蓝曲线 χ^2 直方图及参数值在评估病毒性肝纤维化程度方面具有重要价值。Ricci等^[10]通过对77例慢性乙型肝炎病人的研究发现,ASQ诊断病毒性肝纤维化的ROC曲线下面积为0.71。

本研究使用ASQ技术比较健康肝脏与酒精性肝纤维化的声学结构特征。结果表明,对照组肝实质的回声均匀, χ^2 直方图有平滑的蓝色曲线,水平轴窄。峰值靠近100%,曲线下的面积很小;红色曲线平滑,水平轴窄,峰值接近100%,曲线下面积小。观察组的 χ^2 直方图显示红色曲线粗糙,峰值向后移动,水平轴分布增宽,蓝色曲线高度显著增加,曲线下面积显著增加;红色及蓝色曲线的众数值、平均值及红色曲线标准差值均高于健康对照组,尤其是蓝色曲线的众数值和平均值。其原因可能是由于乙醇及其代谢产物在酒精性肝纤维化形成过程中刺激肝星状细胞增殖,刺激Kupffer细胞分泌纤维化因子及细胞因子,导致细胞外基质过度沉积^[11],肝内纤维条索及结节形成,肝实质不均匀性信号增加,尤其以高强度回波信号增加显著。在本研究中,观察组和对照组之间蓝色曲线标准差值没有统计学上的显著差异。可能是因为形成蓝色 χ^2 直方图曲线的信号来自不均质的肝脏结构,并且是一组随机的高强度信号样本^[12]。

ASQ技术应用于诊断肝脏纤维化的时间不长,作为一项新的超声诊断技术,还有不少需要证明及解决的问题。例如是否有必要在肝纤维化的诊断中考虑年龄和性别等因素,是否对其他肝脏疾病拥

有诊断方面的优势。另外由于本实验为单中心研究,存在样本不足等局限性,后期争取扩大样本或进行多中心研究。综上所述,ASQ技术对评价酒精性肝纤维化具有一定的价值,并有重复率高、无创等优点,具有较大的临床应用前景。

(本文图1见插图11-1)

参考文献

- [1] ZHU C, QI X, LI H, et al. Correlation of serum liver fibrosis markers with severity of liver dysfunction in liver cirrhosis: a retrospective cross-sectional study [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(4): 5989-5998.
- [2] WEI S, NIU M, WANG J, et al. A network pharmacology approach to discover active compounds and action mechanisms of San-Cao Granule for treatment of liver fibrosis [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2016, 10: 733-743.
- [3] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 酒精性肝病防治指南(2018年更新版)[J]. *实用肝脏病杂志*, 2018, 21(2): 170-176.
- [4] BRAVO AA, SHETH SG, Chopra S. Liver biopsy [J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(7): 495-500.
- [5] RATZIU V, CHARLOTTE F, Heurtier A, et al. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Gastroenterology*, 2005, 128(7): 1898-1906.
- [6] 张志斌, 吴晓恬. 不同类型肝炎B型超声与病理分析对肝纤维化诊断价值的对比研究[J]. *实用医学影像杂志*, 2015, 16(1): 18-20.
- [7] 李明明, 朱梅. ASQ评价慢乙肝纤维化分期的研究[J]. *昆明医科大学学报*, 2014, 35(8): 54-59.
- [8] 黄娟, 朱梅. 声学结构定量技术评估新生儿缺氧缺血性脑损伤的临床价值[J]. *临床超声医学杂志*, 2019, 21(3): 190-193.
- [9] 万颖, 郑慧, 李晓金, 等. 组织声学结构定量技术评估慢乙肝肝纤维化分级的研究价值[J]. *安徽医科大学学报*, 2015, 50(10): 1500-1503.
- [10] RICCI P, MARIGLIANO C, Cantisani V, et al. Ultrasound evaluation of liver fibrosis: preliminary experience with acoustic structure quantification (ASQ) software [J]. *Radiol Med*, 2013, 118(6): 995-1010.
- [11] MILLER AM, HORIGUCHI N, Jeong WI, et al. Molecular mechanisms of alcoholic liver disease: innate immunity and cytokines [J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2011, 35(5): 787-793.
- [12] 郭欢仪, 杨丽新, 曾婕, 等. 声学结构定量技术评价乙型肝炎肝纤维化分期的价值[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2016, 37(1): 137-141.

(收稿日期: 2019-05-28, 修回日期: 2019-07-05)