

◆ 综述

Research progresses of ultrasound elastography for diagnosing chronic liver diseases in children

XU Fenglin¹, ZHANG Qi², LI Rina¹, WANG Siyun³, HU Caihui¹, YU Mingzhu¹, CHEN Jingyu^{1*}

(1. Department of Ultrasound, Childrens Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China; 2. FUJIFILM Healthcare [Guangzhou] Co., Ltd., Beijing Branch, Beijing 100006, China; 3. The Second Clinical College, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] Chronic liver diseases in children may lead to liver fibrosis, inflammation and steatosis. Ultrasound elastography new technologies emerged in recent years could provide new ideas for diagnosing chronic liver diseases in children. The research progresses of ultrasound elastography for diagnosing chronic liver diseases in children were reviewed in this article.

[Keywords] child; liver diseases; ultrasonography; elasticity imaging techniques

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2024.03.030

超声弹性成像诊断儿童慢性肝病研究进展

许凤麟¹, 张 琪², 李日娜¹, 王偲蕴³, 胡彩辉¹, 余明珠¹, 陈镜宇^{1*}

[1. 重庆医科大学附属儿童医院超声科 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心 儿童发育疾病研究教育部重点实验室 儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014; 2. 富士胶片医疗系统(广州)有限公司北京分公司, 北京 100006; 3. 重庆医科大学第二临床学院, 重庆 400016]

[摘 要] 儿童慢性肝病可致肝纤维化、炎症及脂肪变性等。近年兴起的超声弹性成像新技术可为诊断儿童慢性肝病提供新思路。本文就超声弹性成像用于诊断儿童慢性肝病研究进展进行综述。

[关键词] 儿童; 肝疾病; 超声检查; 弹性成像技术

[中图分类号] R725.7; R445.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2024)03-0464-04

儿童慢性肝病与遗传、环境及生活习惯密切相关^[1],且可持续至成年期,近年其发病率呈增长趋势;重视早期筛查及诊治有助于延缓疾病进展^[2]。对于评估肝坏死、炎症和纤维化,活检病理为“金标准”,但有创且增加胆瘘和出血风险;血清生物标志物缺乏组织特异性,且受多种因素影响,用于肝病分级存在局限性^[3-5]。超声具有经济、简便、无创等优势,已广泛用于诊断肝病;随着弹性成像等新技术的广泛开展,超声不

仅可反映肝脏形态学及血流动力学信息,还能量化评估肝纤维化程度、炎症活动度及进行脂肪变性分级^[6]。本文就超声弹性成像诊断儿童慢性肝病研究进展进行综述。

1 超声弹性成像诊断肝纤维化

超声弹性成像通过监测组织对声波能量的反应而观察其力学特性,已用于评估成人病毒性肝炎、酒精性肝病、自身免疫性肝病、代谢相关性肝病及门静脉高压

[第一作者] 许凤麟(1999—),女,重庆人,在读硕士。研究方向:超声医学。E-mail: xufl6762@126.com

[通信作者] 陈镜宇,重庆医科大学附属儿童医院超声科 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心 儿童发育疾病研究教育部重点实验室 儿科学重庆市重点实验室,400014。E-mail: cji419103@163.com

[收稿日期] 2023-10-27 **[修回日期]** 2023-12-07

等^[7-8],近年亦逐渐用于儿童肝脏、颅脑、睾丸、附睾、肌肉和血管等相关疾病。

1.1 实时组织弹性成像 (real-time tissue elastography, RTE) 人体不同组织结构存在弹性差异。杨氏模量 E 为最常用的弹性模量参数,计算公式为 $E = \text{应力 } \sigma / \text{应变 } \epsilon$ 。压力应变弹性成像可基于杨氏模量反映组织生物力学特性,尤以基于相对弹性应变测量 RTE 法应用较广。相比瞬时弹性成像 (transient elastography, TE) 和声脉冲辐射力弹性成像 (acoustic radiation force impulse elastography, ARFI), RTE ROI 大小可调、参数更多,反映组织硬度更为全面且不受腹腔积液限制,可由经过专业培训的医师进行操作,但易受血流及气体等物理因素干扰,用于过瘦或肥胖者诊断准确率欠佳^[9-10]。SCHENK 等^[11]采用 RTE 组织弥散定量技术评估肝病患儿肝纤维化程度,发现应变平均值 (mean value of strain, MEAN) 和蓝色编码区域 % (blue color-coded area %, AREA) 与肝纤维化程度呈中度相关 ($r = -0.575 \sim -0.645, 0.545 \sim 0.607, P$ 均 < 0.05)。唐永丽等^[12]认为 RTE 用于诊断成人肝纤维化的效能低于剪切波弹性成像 (shear wave elastography, SWE);也有学者^[13]提出 RTE 与 SWE 联合可提高判断肝纤维化分期效能。

1.2 TE 基于肝脏纤维化与肝脏弹性存在相关性,TE 以切变弹性探测仪瞬时测定并评估组织位移,获取皮肤表面下方 25~40 mm 处的低频剪切波传播速度。LI 等^[14]发现肝硬度值 (liver stiffness measurement, LSM) 与年龄呈正相关。TRAN 等^[15]对 101 例慢性肝病患儿行 TE 及 2D-SWE,2 种方法所测肝脏弹性测值 ($r = 0.70$) 具有较强相关性,尤其在 6 岁以上患儿 ($r = 0.79$) 更为明显,提示可交替以 TE 和 SWE 评估慢性肝病患儿肝纤维化程度。TE 存在以下不足:①不适用于肥胖及肝前腹腔积液患者^[16];②仅能提供一维信息,无法识别检查路径中的干扰因素;③炎症或胆汁合成及排泄障碍均可影响测值准确性而致高估肝纤维化程度。

1.3 SWE SWE 可基于声脉冲辐射力向人体组织发射低频脉冲波,通过检测 ROI 组织产生的剪切波而得到剪切波速度 (shear wave velocity, SWV) 并最终转换将其为组织弹性模量值,主要方式包括点式 SWE (point SWE, p-SWE) 和 2D-SWE;组织密度越高,则硬度越大,剪切波传播速度亦越快。SWE 操作简单、耗时少,但易受肝前腹腔积液和肥胖等因素影响^[17]。

1.3.1 p-SWE p-SWE 优势在于支持实时二维超声

成像、可视性强,能避开非目标结构,适用于定量评估慢性肝病;不足之处为取样范围较小,可能出现抽样误差。

1.3.2 2D-SWE 2D-SWE 一般以对取样范围行多点激励方式进行剪切波二维平面成像,可获取剪切波声传播平均速度和弹性模量值,根据不同组织密度和硬度进行彩色编码并最终以二维形式呈现。2D-SWE 诊断儿童肝纤维化的准确率为 98.2%~98.9%,高于 TE,且对 $> F2$ 级肝纤维化的敏感度及特异度亦高于 TE^[15]。YANG 等^[18]报道,学龄期儿童肝脏弹性模量值为 $(6.3 \pm 1.1) \text{ kPa}$,且不同性别和不同肝脏节段之间硬度差异均无统计学意义。CHEN 等^[19]以 2D-SWE 评估疑似胆道闭锁 (biliary atresia, BA) 患儿肝纤维化分期,结果显示 2D-SWE 值与肝纤维化分期相关 ($r = 0.789$),以 2D-SWE 评估肝纤维化分期的曲线下面积 (area under the curve, AUC) 为 0.869~0.941,且其预测严重纤维化和肝硬化的效能优于天冬氨酸氨基转移酶与血小板比值指数 (aspartate aminotransferase to platelet ratio index, APRI) 等血清标志物。另一方面,肝纤维化与肝硬化涉及炎症、坏死及纤维化等的相互作用可致肝脏黏性、弹性升高而造成高估。ZENG 等^[20]发现,成人 $F4$ 级肝硬化患者中,2D-SWE 测值在不同谷丙转氨酶 (glutamic pyruvic transaminase, GPT) 水平者之间存在差异,GPT > 2 倍正常值时,肝脏硬度明显升高。多项相关指南亦明确提出,GPT 水平升高时,需考虑肝脏炎症导致高估 SWE 测值的可能。此外,胆汁淤积、肝内血容量增加、长期饮酒、脂肪变性甚至检查前短时间内进食和运动亦可影响测量准确性。

1.4 联合弹性成像 (combinational elastography, CE) CE 是将 SWE 与应变弹性成像结合而形成的多因素多参数综合定量分析技术,可同时获取剪切波和应变弹性数据,并通过主机内置的慢性肝病模型计算 2 种弹性的综合评分——F 指数。一项针对成年慢性肝病纤维化和炎症活动度的连续分级研究^[21]结果表明,CE 诊断效能明显优于单一 SWE 和应变弹性成像。目前对 CE 用于评估儿童慢性肝病的价值尚不完全明确,有待进一步观察。

2 超声弹性成像诊断肝脏炎症活动度

2.1 剪切波频散成像 (shear wave dispersion, SWD)

SWD 可通过评估组织黏性而间接反映其内的炎症活动度^[22]。SUGIMOTO 等^[23]分别以 SWD 和 SWE 检测大鼠肝脏,发现前者可更好地预测坏死性炎症程

度。CETINIC 等^[24]采用 SWD 评估儿童肝脏炎症程度,结果显示中/重度炎症肝脏 SWD 值明显高于无/轻度炎症。SCHULZ 等^[25]认为 SWD 评估成年患者原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)炎症程度可与碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)相媲美。然而 SWD 为新兴技术,相关临床研究较少,有待进一步观察。

2.2 CE 利用 CE 不仅能得到与肝纤维化分期相关的 F 指数,还可同时获得与炎症活动度相关的 A 指数。YADA 等^[21]报道,随肝脏炎症活动度升高,A 指数呈明显上升趋势,且 A 指数用于评估成人肝脏炎症的效能高于其他常规参数。目前以 A 指数评估肝脏炎症活动度的文献较少,更罕见针对儿童者,有待更多研究。

3 超声弹性成像诊断肝脂肪变性

3.1 声衰减成像(attenuation imaging, ATI) ATI 可显示超声波随传播距离增加而发生的衰减,由此量化评估肝脏脂肪浸润程度;其评估成人肝脏脂肪变性的效能与 MRI-质子密度脂肪分数(proton density fat fraction, PDFF)相近^[26]。BAE 等^[27]以 ATI 评估成人肝脏,发现脂肪变性程度为测值的影响因素,而纤维化程度和炎症均非其影响因素;陈洁等^[28-29]亦得到相同结论。SONG 等^[30-31]认为 ATI 定量评估儿童脂肪变性具有较高准确率。

3.2 超声脂肪分数(ultrasound-derived fat fraction, UDFF) UDFF 基于肝衰减系数和肝背向散射系数进行复杂分析、提取及二次拟合等,最终得到单位与 MRI-PDFF 测值相同(脂肪分数百分比)的量化指标以评估肝脏脂肪变性程度;其评估成人肝脏脂肪变性的效能与 MRI-PDFF 高度一致^[32-34]。

3.3 超声引导衰减参数(ultrasound-guided attenuation parameter, UGAP) UGAP 检查是新兴非侵入性量化脂肪变性技术,可不受血管及肝外结构等因素影响。已有研究^[35]表明,UGAP 与 MRI-PDFF 高度相关,其评估成人肝脏脂肪变性均具有较高效能,而其诊断轻度脂肪变性的敏感度均明显高于其他常用成像参数。YOON 等^[36]利用高频凸面换能器及频率 2~9 MHz 探头对脂肪肝患儿行 UGAP 检查,认为其诊断效能较高。

3.4 衰减系数(attenuation coefficient, ATT) 基于超声探头发射和接收 2 个不同频率的超声波进行计算可得出 ATT^[37],不受检查路径中的血管和肝管影响;其分级评估肝脂肪变性的效能与受控衰减参数

(controlled attenuation parameter, CAP)相近,并能定量评估脂肪面积且不受肝纤维化和炎症影响^[38]。WANG 等^[39]报道,ATT 诊断儿童肝脏脂肪变性的敏感度为 89.47%。目前相关临床研究均较少,仍需大样本量研究进一步验证。

4 小结及展望

超声弹性成像不仅具有传统超声的无创、简便、安全性高、重复性佳及价格低廉等优点,还能定量评估肝纤维化、炎症程度及脂肪变性,但用于儿童慢性肝病经验尚不充足。未来应通过大样本临床研究确定相关参考值及截断值,为临床诊断儿童慢性肝病提供更多参考。

利益冲突:全体作者声明无利益冲突。

作者贡献:许凤麟查阅文献、撰写和修改文章;张琪、陈锐宇修改和审阅文章、指导;李日娜和王偲蕴撰写文章;胡彩辉和余明珠查阅文献。

[参考文献]

- [1] 濮佳琦,王森杰,薛初晴,等.儿童脂肪性肝病命名探析[J].中华儿科杂志,2023,61(2):104-107.
- [2] NOBILI V, ALISI A, VALENTI L, et al. NAFLD in children: New genes, new diagnostic modalities and new drugs[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019,16(9):517-530.
- [3] DONG X Q, WU Z, ZHAO H, et al. Evaluation and comparison of thirty noninvasive models for diagnosing liver fibrosis in chinese hepatitis B patients[J]. J Viral Hepat, 2019,26(2):297-307.
- [4] 张启迪,陆伦根.无创肝纤维化/肝硬化评估技术的现状[J].中华肝脏病杂志,2018,26(5):325-327.
- [5] BELLAN M, CASTELLO L M, PIRISI M. Candidate biomarkers of liver fibrosis: A concise, pathophysiology-oriented review[J]. J Clin Transl Hepatol, 2018,6(3):317-325.
- [6] 张敏,冉海涛.超声定量评估肝纤维化程度研究进展[J].中国医学影像技术,2015,31(7):1110-1114.
- [7] 姚桃月,陈文娟,段星星,等.超声弹性成像在儿童肝病中的应用进展[J].中国医学影像学杂志,2020,28(2):146-149.
- [8] 裴书芳,丛淑珍,冯占武,等.实时组织弹性成像诊断肝纤维化[J].中国医学影像技术,2010,26(5):893-895.
- [9] 吴越,黄丽萍.实时剪切波弹性成像评价肝纤维化分级的 Meta 分析[J].临床肝胆病杂志,2017,33(9):1717-1721.
- [10] 李军,袁美芹,成静,等.二维超声、实时组织弹性成像及声触诊组织量化技术诊断乳腺浸润性导管癌[J].中国医学影像技术,2015,31(8):1234-1237.
- [11] SCHENK J P, SELMI B, FLECHTMACHER C, et al. Real-time tissue elastography (RTE) for noninvasive evaluation of fibrosis in liver diseases in children in comparison to liver biopsy[J]. J Med Ultrason (2001), 2014,41(4):455-462.

- [12] 唐永丽, 梁雄波, 程小飞, 等. 不同超声弹性成像技术对非酒精性脂肪性肝病肝纤维化的对比研究[J]. 中西医结合肝病杂志, 2022, 32(8): 722-725.
- [13] 叶乃源, 蒋佩岑, 陈曦, 等. 弹性成像技术联合血清学模型评估乙型肝炎患者肝纤维化分期[J]. 中国医学影像技术, 2021, 37(5): 707-711.
- [14] LI D K, KHAN M R, WANG Z, et al. Normal liver stiffness and influencing factors in healthy children: An individual participant data meta-analysis[J]. Liver Int, 2020, 40(11): 2602-2611.
- [15] TRAN L C, LEY D, BOURDON G, et al. Noninvasive pediatric liver fibrosis measurement: Two-dimensional shear wave elastography compared with transient elastography[J]. Front Pediatr, 2022, 10: 849815.
- [16] BANC-HUSU A M, BASS L M. Transient elastography in pediatric liver disease[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2021, 73(2): 141-144.
- [17] 徐铭益, 徐梓馨. 无创性指标对肝硬化临床终点事件的预测[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(9): 1941-1946.
- [18] YANG H, SUN Y, TANG Y, et al. Shear-wave elastography of the liver in a healthy pediatric population[J]. J Clin Ultrasound, 2020, 48(3): 139-144.
- [19] CHEN H, ZHOU L, LIAO B, et al. Two-dimensional shear wave elastography predicts liver fibrosis in jaundiced infants with suspected biliary atresia: A prospective study[J]. Korean J Radiol, 2021, 22(6): 959-969.
- [20] ZENG J, HUANG Z, JIN J, et al. Diagnostic accuracy of 2-D shear wave elastography for the non-invasive staging of liver fibrosis in patients with elevated alanine aminotransferase levels[J]. Ultrasound Med Biol, 2018, 44(1): 85-93.
- [21] YADA N, TAMAKI N, KOIZUMI Y, et al. Diagnosis of fibrosis and activity by a combined use of strain and shear wave imaging in patients with liver disease[J]. Dig Dis, 2017, 35(6): 515-520.
- [22] FERRAIOLI G, WONG V W, CASTERA L, et al. Liver ultrasound elastography: An update to the world federation for ultrasound in medicine and biology guidelines and recommendations[J]. Ultrasound Med Biol, 2018, 44(12): 2419-2440.
- [23] SUGIMOTO K, MORIYASU F, OSHIRO H, et al. Viscoelasticity measurement in rat livers using shear-wave US elastography[J]. Ultrasound Med Biol, 2018, 44(9): 2018-2024.
- [24] CETINIC I, de LANGE C, SIMRÉN Y, et al. Ultrasound shear wave elastography, shear wave dispersion and attenuation imaging of pediatric liver disease with histological correlation[J]. Children (Basel), 2022, 9(5): 692.
- [25] SCHULZ M, WILDE A B, DEMIR M, et al. Shear wave elastography and shear wave dispersion imaging in primary biliary cholangitis-a pilot study[J]. Quant Imaging Med Surg, 2022, 12(2): 1235-1242.
- [26] TADA T, KUMADA T, TOYODA H, et al. Utility of attenuation coefficient measurement using an ultrasound-guided attenuation parameter for evaluation of hepatic steatosis: Comparison with mri-determined proton density fat fraction[J]. AJR Am J Roentgenol, 2019, 212(2): 332-341.
- [27] BAE J S, LEE D H, LEE J Y, et al. Assessment of hepatic steatosis by using attenuation imaging: A quantitative, easy-to-perform ultrasound technique[J]. Eur Radiol, 2019, 29(12): 6499-6507.
- [28] 陈洁, 马姣姣, 孙脉, 等. 超声声衰减成像评估非酒精性脂肪肝病的初步探讨[J]. 中日友好医院学报, 2020, 34(1): 7-10.
- [29] 朱桂新, 梁永超, 武爽. 超声声衰减成像技术在评估非酒精性脂肪性肝病的初步探讨[J]. 中国超声医学杂志, 2021, 37(2): 170-173.
- [30] SONG K, SON N H, CHANG D R, et al. Feasibility of ultrasound attenuation imaging for assessing pediatric hepatic steatosis[J]. Biology (Basel), 2022, 11(7): 1087.
- [31] BULAKCI M, ERCAN C C, KARAPINAR E, et al. Quantitative evaluation of hepatic steatosis using attenuation imaging in a pediatric population: A prospective study[J]. Pediatr Radiol, 2023, 53(8): 1629-1639.
- [32] GAO J, WONG C, MAAR M, et al. Reliability of performing ultrasound derived SWE and fat fraction in adult livers[J]. Clin Imaging, 2021, 80: 424-429.
- [33] LABYED Y, MILKOWSKI A. Novel Method for ultrasound-derived fat fraction using an integrated phantom[J]. J Ultrasound Med, 2020, 39(12): 2427-2438.
- [34] DILLMAN J R, THAPALIYA S, TKACH J A, et al. Quantification of hepatic steatosis by ultrasound: Prospective comparison with MRI proton density fat fraction as reference standard[J]. AJR Am J Roentgenol, 2022, 219(5): 784-791.
- [35] BENDE F, SPOREA I, ŞIRLI R, et al. Ultrasound-guided attenuation parameter (UGAP) for the quantification of liver steatosis using the controlled attenuation parameter (CAP) as the reference method[J]. Med Ultrason, 2021, 23(1): 7-14.
- [36] YOON H, KIM J, LIM H J, et al. Attenuation coefficient measurement using a high-frequency (2-9 MHz) convex transducer for children including fatty liver[J]. Ultrasound Med Biol, 2022, 48(6): 1070-1077.
- [37] 陈云, 唐纓, 张国英, 等. 联合弹性成像的超声衰减系数对脂肪肝定量评估的价值探索[J/CD]. 实用器官移植电子杂志, 2021, 9(5): 372-375.
- [38] TAMAKI N, KUROSAKI M, YASUI Y, et al. Attenuation coefficient (ATT) measurement for liver fat quantification in chronic liver disease[J]. J Med Ultrason (2001), 2021, 48(4): 481-487.
- [39] WANG J, WANG J, WANG H, et al. Application of attenuation coefficient in the assessment of hepatic involvement in children and adolescents with Wilson's disease[J]. BMC Med Imaging, 2023, 23(1): 24.