DOI:10.16016/j.1000-5404.2004.16.016
第26卷第16期 第三军医大学学报 Vol. 26, No. 16
2004年8月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Aug. 2004

文章编号:1000-5404(2004)16-1463-03

论著

经静脉声学造影后肝脏实质时间-强度曲线分析诊断肝硬化

华 兴,李 锐,郭燕丽,张 萍,郭爱民 (第三军医大学西南医院超声科,重庆 400038)

提 要:目的 探讨声学造影后肝实质灰度时间-强度曲线(time-intensity curve, TIC)在诊断实验性肝硬化中的应用价值。方法 通过皮下注射四氯化碳复制大鼠肝硬化模型,经外周静脉声学造影后应用视频分析法形成肝脏实质灰度的时间-强度曲线,测量并分析峰值时间(time to peak, TP)、峰值强度(peak intensity, PI)、峰值减半时间(half time of descent, HT)、曲线下降斜率(descending slope, DS)、曲线下面积(area under the curve, AUC)和平均渡越时间(mean transit time, MTT)等参数。结果 肝硬化组大鼠的TP、PI、DS和AUC测值明显低于正常对照组($P<0.01$),HT与MTT测值则明显升高($P<0.01$)。结论 声学造影后肝实质时间-强度曲线可以反映肝硬化时大鼠肝脏微循环与血流动力学改变,有望成为诊断肝硬化的新方法。

关键词:声学造影;时间-强度曲线;肝硬化
中图法分类号:R445.1;R575.204 文献标识码:A

Diagnostic value of time-intensity curve of liver parenchyma after intravenous contrast ultrasound in liver cirrhosis

HUA Xing, LI Rui, GUO Yan-li, ZHANG Ping, GUO Ai-min (Department of Ultrasound, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: **Objective** To discuss the diagnostic value of time-intensity curve (TIC) of liver parenchyma with intravenous contrast ultrasound in liver cirrhosis. **Methods** After the model of liver cirrhosis was established in 16 rats by subcutaneous injection of CCl_4, time-intensity curve was drawn by video frequency analysis after intravenous contrast ultrasound and the time to peak (TP), peak intensity (PI), half time of descent (HT), descending slope (DS), area under the curve (AUC), and mean transit time (MTT) were measured and compared. **Results** TP, PI, HT, and AUC in liver cirrhosis were shorter than those in the normal control significantly ($P<0.01$), while DS and MTT were longer ($P<0.01$). **Conclusion** TIC of liver parenchyma after contrast ultrasound can reflect the changes of hepatic microcirculation and hemodynamics in liver cirrhosis, which is hopeful to be a new diagnostic method.

Key words: contrast ultrasound; time-intensity curve; liver cirrhosis

随着超声造影技术的不断发展,声学造影除了能增强器官组织以及病变显影,还能定量评价器官组织的血流灌注情况,如心肌、脑组织等。本研究通过外周静脉注射声学造影剂,运用视频分析法获得时间-强度曲线(time-intensity curve, TIC),观察及分析肝脏造影灰阶增强情况,探讨其在反映实验性肝硬化血流动力学改变中的应用价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象

Wistar大鼠32只,雄性,体质量(0.2±0.02)kg(由第三军医大学实验动物中心提供)。随机奇、偶分为2组:肝硬化模型组与正常对照组,每组16只。模型组首次皮下注射纯四氯化碳5 ml/kg,以后皮下注射50%四氯化碳橄榄油溶剂3 ml/kg,2次/周,20%乙醇为惟一饮料,高脂饮食12周[1];对照组皮下注射生理盐水3 ml/kg,正常饮食饮水。实验前以40 ml/kg、2%戊巴比妥钠腹腔注射麻醉,8%硫化钠脱去肝区体毛,用5号头皮针经髂静脉建立静脉通道。

基金项目:重庆市科委基础研究与应用资助课题(2000-8-158)
Supported by the Basic Research and Application of Sci & Tech Committee of Chongqing (2000-8-158)
作者简介:华 兴(1975-),男,江苏省江阴市人,硕士,医师,主要从事超声诊断的临床及基础方面的研究。电话:(023)68765444,E-mal:huaxing525@yahoo.com.cn
通信作者:李 锐,电话:(023)68754427
收稿日期:2004-04-16;修回日期:2004-06-29

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

1.2 试剂与仪器

1.2.1 声学造影剂 采用第三军医大学大坪医院超声科提供的自制白蛋白氟碳声学造影剂[2]，造影剂微泡平均直径约为2~5 μm，微泡浓度约 1.6×10^9 个/ml。

1.2.2 仪器 成像仪器：采用 Philip 公司 ATL HDI 5000 彩色多普勒超声仪，以 L12-5MHz 宽频探头，其中心频率 7.5 MHz，机械指数 0.34，平均灰度 52 dB，深度 2.4 cm，然后固定仪器设置，并在实验过程中保持设置条件不变，然后进行二维灰阶成像，显示大鼠肝左外叶断面满意图像（下腔静脉、门静脉和肝静脉位于同一断面）。图像采集仪器：以友立 Mediastudio Pro 视频采集卡采集视频图像，以 AVI 格式保存于电脑硬盘后分析，采集帧率为 40 帧/s。

1.3 方法

取得大鼠肝叶断面满意图像后，探头位置固定，图像保持不变。每只大鼠按 0.005 ml/kg 经髂静脉弹丸方式注入自制白蛋白氟碳气体声学造影剂，尾随 0.5 ml 生理盐水冲洗管道。视频采集卡采集动态图像存储于硬盘上。软件回放动态图像，以每秒一帧的方式，按造影时间顺序进行单帧采集图像，单帧图像则存以位图格式的数字化图像。然后采用 Photoshop 软件对数字化图像进行分析，选取固定大小的感兴趣区进行取样，测量感兴趣区的平均视频强度，并进行以时间变化的序列分析，采用 Excel 软件绘制 TIC。测量其各组峰值时间（time to peak，TP）、峰值强度（peak intensity，PI）、峰值减半时间（half time of descent，HT）、曲线下降斜率（descending slope，DS）、曲线下面积（area under the curve，AUC）与造影剂平均渡越时间（mean transit time，MTT）。所有动物在实验结束后均处死，取部分肝组织制成 HE 染色切片进行显微病理检查。

1.4 统计学方法

采用 SPSS10.0 软件对肝硬化模型组大鼠与对照组大鼠 TIC 参数进行配对 t 检验。

2 结果

2.1 大鼠情况及病理检查结果

肝硬化模型组大鼠死亡 3 只，不同程度出现腹水、腹壁静脉曲张等肝硬化失代偿表现，正常组无死亡。

病理结果显示：肝脏内广泛假小叶形成，假小叶内肝索排列紊乱，中央静脉缺如。

2.2 模型组与正常对照组大鼠的 TIC 及参数

模型组与正常对照组大鼠的 TIC 见图 1、2，其参数 PI、AUC、TP、HT、DS 和 MTT 测值见表 1。

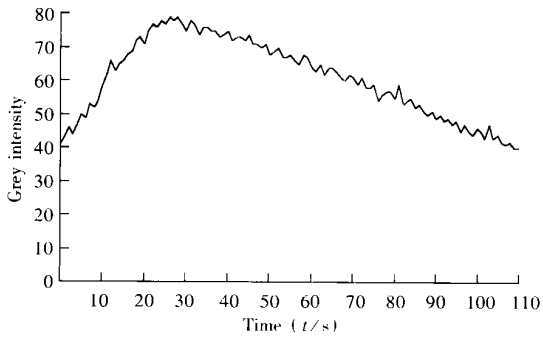


图 1 对照组大鼠声学造影后肝实质的 TIC

Fig 1 TIC of liver parenchyma in the control group after intravenous contrast ultrasound

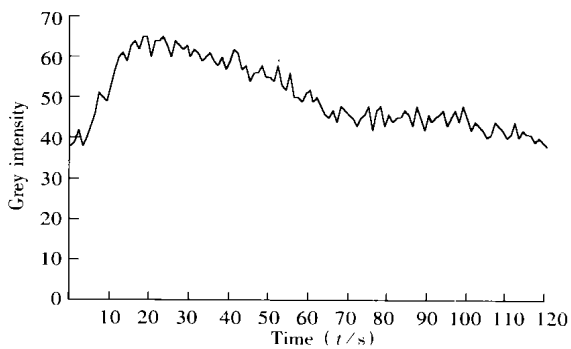


图 2 肝硬化组大鼠声学造影后肝实质的 TIC

Fig 2 TIC of liver parenchyma in cirrhosis group after intravenous contrast ultrasound

表 1 正常与肝硬化模型大鼠 PI、AUC、TP、HT、DS、MTT 测值（$\bar{x}\pm s$）

Tab 1 Values of PI, AUC, TP, HT, DS, and MTT in control and cirrhosis groups ($\bar{x}\pm s$)

Group	PI(au)	AUC(au·s)	TP(s)	HT(s)	DS(au/s)	MTT(s)
Control	82.38±4.08	4 645.19±202.81	28.25±1.91	41.25±3.13	0.51±0.07	110.75±5.36
Cirrhosis	65.15±2.67	3 948.46±585.61	18.53±1.94	51.50±3.46	0.30±0.06	121.54±7.74
t	11.049	3.674	14.413	−7.255	9.821	−3.812
P	0.000	0.003	0.000	0.000	0.000	0.002

3 讨论

近年来，随着各种新型造影剂的不断涌现，对实质性脏器及其病变的超声显像更加清晰和敏感。同时，依据指示剂稀释原理，把超声造影剂作为指示剂来对脏器的血流灌注进行评价[3]，也越来越引起学者们的

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

注意。声学造影用于评价实质性脏器血流灌注的理论基础是:血管中超声造影剂微泡的行为与红细胞相似,故微泡到达脏器组织中的数量及其进出的速度(即脏器组织声学造影的强度及其随时间变化的规律)可反映该组织微循环血流灌注状态[4]。TIC 与指示剂稀释曲线的绘制是相同的,其意义类似于测定心输出量的指示剂稀释法。由于 TIC 结合了造影剂造影的动态过程和视频或视频密度变化的过程,含有丰富的定量信息,由 TIC 得出的相关参数诸如 MTT、AUC 以及 PI 等,均表明与血流的变化有良好的相关关系[5]。

肝硬化的关键病理改变在于微循环与血流动力学的改变。Albrecht 等[6] 对肝硬化病人行声学造影,并对肝静脉的多普勒频谱进行测量,形成 TIC,发现其 TP 提前、峰值升高,造影剂到达肝静脉时间缩短,认为造影剂通过时间可作为定量诊断肝硬化的新方法;Sugimoto[7] 对肝静脉内造影剂的 TIC 进行分析,亦得到类似结果。肝脏实质灰阶的增强变化过程受肝内外血流动力学与微循环的影响,不完全符合指示剂稀释原理。但声学造影后,造影剂仍可发挥示踪剂的作用,利用 TIC 分析肝脏灰阶增强情况尚可在一定程度上反映肝硬化的病理改变。

本研究结果中肝硬化大鼠 PI、AUC 测值降低的可能原因为:当肝纤维化进行性发展时,由于肝内不断大量纤维组织增生,纤维间隔和肝细胞再生结节形成,导致了肝硬化,使其肝脏结构发生根本性的改变,门脉高压症形成,肝血循环动力学改变,病理组织学上纤维间隔形成后,隔中血管直接把肝内门静脉的血液分流入肝静脉,从而使肝实质供血减少,同时破坏了肝内微循环,导致肝内血管网减少[8]。TP 测值逐渐降低,其可能原因为:①肝窦的毛细血管化,使门静脉内造影剂绕过肝窦直接进入肝静脉;②肝硬化时出现异常肝内分流,包括门静脉-肝静脉分流和肝动脉-门静脉分流,使造影剂能快速到达以再生结节为中心、在其周围的纤维间隔内形成的杂乱血管团;③肝硬化时,由于神经、内分泌及局部因素如胰高血糖素、前列腺素与一氧化氮(NO)等的参与,导致全身高动力循环[9]。DS、MTT 测值逐渐降低,HT 逐渐增加,表明造影剂的稀释速度降低,其可能原因为:肝内外分流的作用,减少了造影剂经过毛细血管的次数,降低了毛细血管对造影剂溶解入血浆的促进作用[6]。

以上结果表明,造影后肝实质灰阶 TIC 可定量评估肝脏血流灌注的变化,PI、TP、HT、DS、AUC 以及 MTT 等参数可反映由于肝硬化而导致的肝窦毛细血管化、肝内血管网的减少、肝内外分流的血流动力学改变。目前,肝硬化的超声影像学检查,主要依赖于对肝脏二维灰阶图像的观察,易受主观影响且缺乏定量指标。TIC 参数的测定能定量地反映肝硬化的病理改变,弥补了传统超声的不足,有望成为诊断肝硬化的新指标。但由于肝硬化微循环和血流动力学变化复杂,故其原理及定量标准值得进一步研究。且视频分析法(提取非线性压缩后的视频图像)尚存在动态范围低(30 dB 左右)、信息丢失过多以及脱机处理等不足,有待新技术的改进和完善[10]。

参考文献:

[1] 魏　泓. 医学实验动物学[M]. 成都:四川科学技术出版社, 1998. 307－308.

[2] 杜文华, 杨未晓, 熊秀勤, 等. 实验性兔转移性肝癌血管特征的超声声学造影研究[J]. 世界华人消化杂志, 2002, 10(11): 1331－1333.

[3] Yeh C K, Yang M J, Li P C. Contrast-specific ultrasonic flow measurements based on both input and output time intensities[J]. Uitrasound Med Biol, 2003, 29(5): 671－678.

[4] Schwarz K Q, Chen X, Bezante G P, *et al*. The Doppler kinetics of microbubble echo contrast[J]. Ultrasound Med Biol, 1996, 22(4): 453－462.

[5] Kim A Y, Choi B I, Kim T K, *et al*. Comparison of contrast-enhanced fundamental imaging, second-harmonic imaging, and pulse-inversion harmonic imaging[J]. Invest Radiol, 2001, 36(10): 582－588.

[6] Albrecht T, Blomley M J, Cosgrove D O, *et al*. Non-invasive diagnosis of hepatic cirrhosis by transit-time analysis of an ultrasound contrast agent[J]. Lancet, 1999, 353(9164): 1579－1583.

[7] Sugimoto H, Kaneko T, Hirota M, *et al*. Earlier hepatic vein transit-time measured by contrast ultrasonography reflects intrahepatic hemodynamic changes accompanying cirrhosis[J]. J Hepatol, 2002, 37(5): 578－583.

[8] Wanless I R, Wong F, Blendis L M, *et al*. Hepatic and portal vein thrombosis in cirrhosis: possible role in development of parenchymal extinction and portal hypertension[J]. Hepatology, 1995, 21(5): 1238－1247.

[9] Vorobioff J, Bredfeldt J E, Groszmann R J. Increased blood flow through the portal system in cirrhotic rats[J]. Gastroenterology, 1984, 87(5): 1120－1126.

[10] 袁霞萍, 王新房, 刘望彭, 等. 心肌声学造影时间-强度曲线参数定量评价犬冠状动脉血流储备[J]. 中国超声医学杂志, 2001, 17(11): 881－884.

(编辑　栾　嘉)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net