

## 能谱CT基物质分离技术定量评估乙肝肝纤维化分期的价值

刘显旺<sup>1,2,3,4</sup>, 刘宏<sup>1,2,3,4</sup>, 邓靓娜<sup>1,2,3,4</sup>, 李昇霖<sup>1,2,3,4</sup>, 薛彩强<sup>1,2,3,4</sup>, 邓娟<sup>1,2,3,4</sup>, 孙秋<sup>1,2,3,4</sup>, 周俊林<sup>1,2,3,4</sup>

1. 兰州大学第二医院放射科, 甘肃 兰州 730030; 2. 兰州大学第二临床医学院, 甘肃 兰州 730030; 3. 甘肃省医学影像重点实验室, 甘肃 兰州 730030; 4. 医学影像人工智能甘肃省国际科技合作基地, 甘肃 兰州 730030

**【摘要】目的:**探讨能谱CT基物质分离技术在定量评估乙肝肝纤维化分期中的应用价值。**方法:**选取33例乙肝肝纤维化患者为试验组, 18名健康体检者为对照组, 采用能谱CT基物质分离技术分别在碘(水)基物质图上测量每名受检者肝实质及同层腹主动脉的碘(水)浓度, 并计算肝脏标准化碘浓度(NIC)。以肝穿刺活检病理结果为金标准, 采用单因素方差分析及最小显著性差异法比较不同分期乙肝肝纤维化间NIC的差异, Spearman相关分析用于评估乙肝肝纤维化分期与NIC之间的相关性, 同时绘制ROC曲线分析NIC评估不同分期乙肝肝纤维化的价值。**结果:**不同分期乙肝肝纤维化间NIC存在差异( $F=36.889$ ,  $P<0.001$ )。NIC与不同分期乙肝肝纤维化间呈高度负相关性( $r=-0.847$ ,  $P<0.001$ )。NIC鉴别 $S_0<$ 和 $\geq S_1$ 、 $S_1<$ 和 $\geq S_2$ 、 $S_2<$ 和 $\geq S_{3+4}$ 期乙肝肝纤维化的AUC、敏感度、特异性、阳性预测值、阴性预测值及准确度分别为 $\geq S_1$ (0.923, 78.79%, 94.44%, 96.30%, 70.80%, 84.31%)、 $\geq S_2$ (0.938, 95.45%, 82.76%, 80.80%, 96.00%, 88.24%)、 $\geq S_{3+4}$ (0.970, 100.00%, 87.18%, 70.60%, 100.00%, 90.10%, 94.00%)。**结论:**能谱CT基物质分离技术可用于定量评估乙肝肝纤维化分期, 为乙肝肝纤维化早期诊断提供理论依据和数值参考。

**【关键词】**能谱CT; 基物质分离; 乙型肝炎; 肝纤维化

**【中图分类号】**R816.5

**【文献标志码】**A

**【文章编号】**1005-202X(2022)06-0701-04

## Application of basis material decomposition technique with spectral CT in quantitatively evaluating the stage of hepatitis B liver fibrosis

LIU Xianwang<sup>1,2,3,4</sup>, LIU Hong<sup>1,2,3,4</sup>, DENG Liangna<sup>1,2,3,4</sup>, LI Shenglin<sup>1,2,3,4</sup>, XUE Caiqiang<sup>1,2,3,4</sup>, DENG Juan<sup>1,2,3,4</sup>, SUN Qiu<sup>1,2,3,4</sup>, ZHOU Junlin<sup>1,2,3,4</sup>

1. Department of Radiology, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, China; 2. The Second Clinical School of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China; 3. Key Laboratory of Medical Imaging of Gansu Province, Lanzhou 730030, China; 4. Gansu International Scientific and Technological Cooperation Base of Medical Imaging Artificial Intelligence, Lanzhou 730030, China

**Abstract: Objective** To explore the application value of basis material decomposition technique with spectral CT in the quantitative assessment of hepatitis B liver fibrosis stage. **Methods** Thirty-three patients with hepatitis B liver fibrosis were enrolled as experimental group, and 18 healthy subjects as control group. The iodine (water) concentration of liver parenchyma and abdominal aorta in the same layer of each patient was measured on the iodine (water) basis material map using basis material decomposition technique with spectral CT, and then the normalized iodine concentration (NIC) of the liver was calculated. Taking the pathological results of liver biopsy as the gold standard, one-way analysis of variance and least significant difference were used to compare the differences in NIC between different stages of hepatitis B liver fibrosis. Spearman correlation analysis was used to evaluate the correlation between hepatitis B liver fibrosis stage and NIC. Meanwhile, ROC curve was drawn to analyze the value of NIC in evaluating different stages of hepatitis B liver fibrosis. **Results** There were differences in NIC among different stages of hepatitis B liver fibrosis ( $F=36.889$ ,  $P<0.001$ ), and NIC had a negative correlation with different stages of hepatitis B liver fibrosis ( $r=-0.847$ ,  $P<0.001$ ). The AUC, sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and accuracy of NIC in differentiating between  $S_0<$  and  $\geq S_1$ ,  $S_1<$  and  $\geq S_2$ ,  $S_2<$  and  $\geq S_{3+4}$  were 0.923, 78.79%, 94.44%, 96.30%, 70.80%, 84.31% for  $\geq S_1$ , 0.938, 95.45%, 82.76%, 80.80%, 96.00%, 88.24% for  $\geq S_2$ , and 0.970, 100.00%, 87.18%, 70.60%, 100.00%, 90.10%, 94.00% for  $\geq S_{3+4}$ . **Conclusion** Basis material

**【收稿日期】**2021-10-19

**【基金项目】**国家自然科学基金(81772006); 兰州大学第二医院“萃英科技创新计划”应用基础研究项目(CY2018-QN09)

**【作者简介】**刘显旺, 博士, 研究方向: 中枢及腹部影像诊断学, E-mail: 1553537867@qq.com

**【通信作者】**周俊林, 博士, 主任医师, 教授, 研究方向: 神经影像学, E-mail: lzujl601@163.com

decomposition technique with spectral CT can be used to quantitatively assess the stage of hepatitis B liver fibrosis, providing theoretical basis and numerical reference for the early diagnosis of hepatitis B liver fibrosis.

**Keywords:** spectral CT; basis material decomposition; hepatitis B; liver fibrosis

## 前言

肝纤维化是各种慢性肝病发展为肝硬化或肝癌的中间阶段,导致肝纤维化的原因众多,我国以乙型肝炎病毒(HBV)感染导致的肝纤维化最为常见<sup>[1]</sup>。组织学上肝纤维化及早期肝硬化经过抗病毒等治疗方式的干预后可以发生逆转<sup>[2]</sup>,因此,尽早明确HBV感染者是否存在肝纤维化及肝纤维化的具体分期,对于患者治疗方式的选择十分重要。作为诊断是否存在肝纤维化和评估肝纤维化分期的“金标准”的肝活组织穿刺检查有创、可重复性差,极大限制了其在临床工作中的应用。能谱CT作为一种新兴的成像方式,在减低辐射剂量、优化图像质量的同时,还能提供多种量化指标,通过基物质分离技术所获得的碘(水)浓度,能够直观、定量地分析组织器官的摄碘情况,从而间接反映其血流动力学变化<sup>[3-4]</sup>。相关研究表明,能谱CT碘(水)浓度值和CT灌注指标间具有很好的相关性,且在评估肝脏病变血流动力学方面显示出良好效能<sup>[5-8]</sup>。本研究拟从血流动力学变化角度探讨能谱CT基物质分离技术定量评估乙肝肝纤维化分期的应用价值,旨在为临床无创、定量评估乙肝肝纤维化分期,制定患者的治疗方案提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2018年1月~2021年8月于兰州大学第二医院就诊的33例乙肝肝纤维化患者作为试验组,并随机筛选18例健康体检者作为对照组,所有受检者均行门静脉能谱CT检查。试验组纳入标准:(1)经实验室检查证实为HBV感染者,且病程 $\geq 6$ 个月;(2)经肝脏穿刺活检并进行肝纤维化程度分期;(3)门静脉能谱CT扫描资料完善。试验组排除标准:(1)合并肝脏占位性病变或既往行肝脏手术;(2)图像质量欠佳,影响能谱CT定量参数测量。对照组纳入标准:(1)临床资料完整,无病毒性肝炎等慢性肝病病史;(2)近期肝功能及上腹部B超提示肝脏无异常。对照组排除标准同试验组。试验组所有受试者均行肝脏穿刺活检,并按《肝纤维化诊断及治疗共识(2019年)》标准<sup>[2]</sup>进行肝纤维化分期。

### 1.2 扫描仪器与方法

采用宝石能谱CT扫描仪(GE Discovery CT 750 HD)行肝脏增强三期扫描,患者取仰卧位,扫描范围从肝脏上缘至髂前上棘。扫描参数:平扫管电压120 kVp,

采用自动管电流技术,管电流100~600 mA,准直器宽度0.625 mm,机架转速0.6 s/rot,螺距0.983,重建层厚和层间距均为1.25 mm。增强扫描对比剂采用非离子型碘对比剂碘海醇(300 mgI/mL),流率3.5~4.0 mL/s,剂量1 mL/kg体质量,经肘前静脉高压团注,腹主动脉监测触发阈值为100 HU,动脉期、门静脉期及延迟期分别于触发后20、60及120 s扫描,其中门静脉期采用单源双电压球管间瞬时切换的能谱成像模式进行扫描。

### 1.3 图像分析及数据测量

原始图像数据采集完成后,传输到ADW 4.7后处理工作站,采用能谱后处理工作站专用软件包(GSI Volume Viewer)基物质分离技术生成门静脉期肝脏碘(水)基物质图,参考单能量图与单能量伪彩图,于肝右叶避开强化血管放置3个直径10 mm的圆形感兴趣区(ROI),分别记录每个ROI的碘(水)浓度,取3个ROI的平均值为肝脏的碘(水)浓度,同时于同一层面腹主动脉内放置相同大小的ROI,获得腹主动脉碘(水)浓度以计算肝脏标准化碘浓度(Normalized Iodine Concentration, NIC),肝脏NIC=肝脏碘(水)浓度/腹主动脉碘(水)浓度。

### 1.4 统计学方法

使用MedCalc统计软件进行分析,计量资料用均数 $\pm$ 标准差表示。采用单因素方差分析(ANOVA)及最小显著性差异法(LSD)比较不同分期乙肝肝纤维化间NIC的差异。Spearman相关分析用于评估乙肝肝纤维化分期与NIC之间的相关性。同时绘制ROC曲线分析NIC评估不同分期乙肝肝纤维化的价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

对照组( $S_0=18$ )和试验组( $S_1=11, S_2=10, S_{3+4}=12$ )的NIC分别为 $0.55 \pm 0.07$ 、 $0.45 \pm 0.10$ 、 $0.41 \pm 0.05$ 、 $0.24 \pm 0.09$ ,相关影像见图1~图2。各组乙肝肝纤维化分期间NIC差异具有统计学意义( $F=36.889, P < 0.001$ )。NIC与不同分期乙肝肝纤维化间呈高度负相关性( $r=-0.847, P < 0.001$ ),见图3。NIC鉴别 $S_0$ 和 $\geq S_1$ 、 $S_1$ 和 $\geq S_2$ 、 $S_2$ 和 $\geq S_{3+4}$ 期乙肝肝纤维化的AUC、敏感度、特异性、阳性预测值、阴性预测值及准确度分别为 $\geq S_1$ (0.923, 78.79%, 94.44%, 96.30%, 70.80%, 84.31%)、 $\geq S_2$ (0.938, 95.45%, 82.76%, 80.80%, 96.00%, 88.24%)、 $\geq S_{3+4}$ (0.970, 100.00%, 87.18%, 70.60%, 100.00%, 90.10%, 94.00%)。

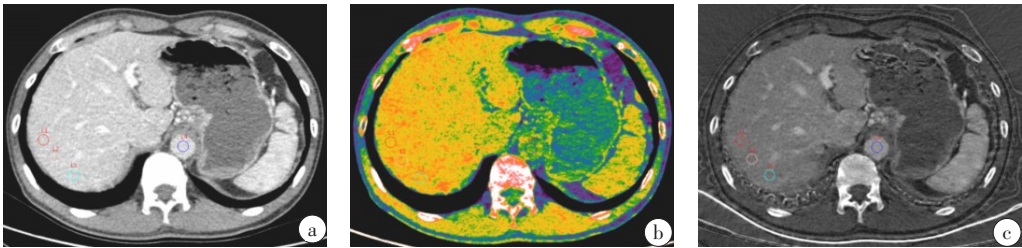


图1 患者女,49岁,肝纤维化S<sub>0</sub>期

Figure 1 A 49-year-old female patient with S<sub>0</sub> stage of liver fibrosis

a:轴位 70 keV 门静脉期单能量图;b:轴位 70 keV 门静脉期单能量伪彩图;c:轴位 70 keV 门静脉期碘(水)基物质图,肝脏NIC为0.55

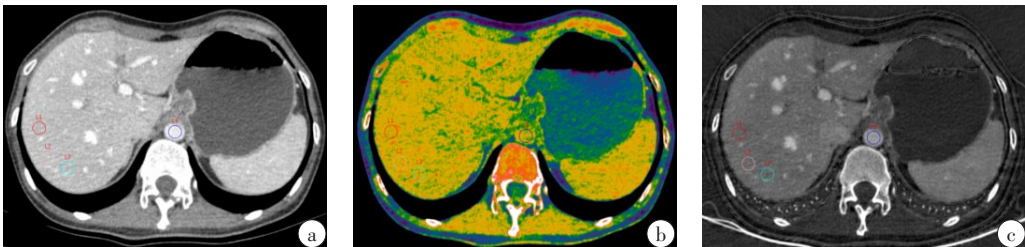


图2 患者女,58岁,肝纤维化S<sub>2</sub>期

Figure 2 A 58-year-old female patient with S<sub>2</sub> stage of liver fibrosis

a:轴位 70 keV 门静脉期单能量图;b:轴位 70 keV 门静脉期单能量伪彩图;c:轴位 70 keV 门静脉期碘(水)基物质图,肝脏NIC为0.42

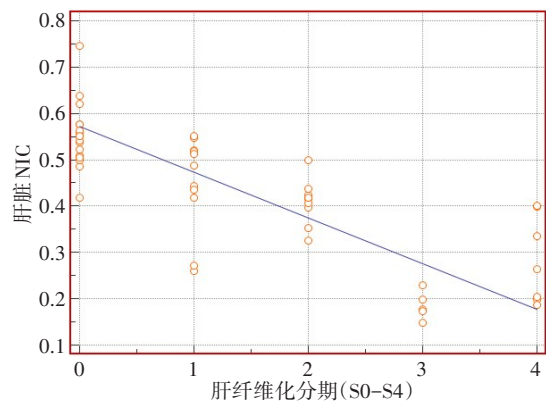


图3 NIC与不同分期乙肝肝纤维化间呈高度相关性( $r=-0.847, P<0.001$ )

Figure 3 NIC is highly correlated with different stages of hepatitis B liver fibrosis ( $r=-0.847, P<0.001$ )

### 3 讨论

肝纤维化分期影响患者临床治疗方案的选择<sup>[2]</sup>。肝纤维化早期,大量含胶原蛋白的细胞外基质(ECM)过度沉积于肝小叶周围,阻碍了正常肝细胞与血液间的物质交换<sup>[9-10]</sup>。虽然,肝动脉的缓冲作用可以对肝脏总血流量进行自身调节下的代偿反应,但其能力有限,不能完全代偿门静脉入肝血流减少而引起的总肝血流量的变化,因此,肝纤维化过程多伴随肝脏微循环灌注降低<sup>[11-12]</sup>。肝脏增强CT扫描时,动脉期含碘对比剂经肝动脉进入肝脏,反映的是肝动脉供血情况,而门静脉期进入肝脏的含碘对比剂同时来源于肝动脉和门静脉,反映的是肝动脉及

门静脉的供血情况;此外,肝脏约有75%的血流源于门静脉系统,而仅有约25%的血流来自肝动脉系统,因此,门静脉期的血流改变能更真实、客观地反映肝脏整体的血流变化情况<sup>[8, 13-14]</sup>。能谱CT基物质分离技术可以定量分析注入含碘对比剂后肝实质内不同部位的碘含量,间接反映肝脏血供以评估肝纤维化时肝脏血流动力学变化的情况,这为使用能谱CT定量评估乙肝肝纤维化分期提供理论依据。

本研究结果表明不同分期乙肝肝纤维化间NIC存在显著差异。碘离子是含碘对比剂的主要成分,使用能谱CT基物质分离技术可以从碘(水)基物质图上获得ROI的碘(水)浓度,以反映机体组织或器官内碘的摄取及分布情况,从而间接反映相应部位的血供情况。由于不同个体间血流量及流速速度存在差异,所以直接使用碘(水)浓度反映受检者组织或器官的血流动力学改变时可能会存在一定误差,采用NIC可以消除个体间差异所导致的测量误差,从而更准确、客观地评估组织或器官的血流动力学变化<sup>[15-17]</sup>。Zhao等<sup>[6]</sup>研究表明不同肝功能分级肝硬化患者肝实质间的NIC存在显著差异,并且随着肝功能分级的增加,肝实质的NIC是逐步降低的。本研究发现不同病理分期乙肝肝纤维化患者肝实质NIC与其病理分期间具有高强度的负相关关系,随着肝纤维化程度的加重,NIC呈现出逐渐降低的趋势,这与肝纤维化过程中肝脏微循环改变最终导致肝脏血流动力学变化相吻合。肝纤维化的本质是肝脏细胞对炎



症和损伤的一种慢性反应过程,在该过程中,炎症巨噬细胞将会对肝实质产生浸润反应,释放激活肝星状细胞的成纤维介质,最终分泌含大量胶原纤维的ECM,导致肝脏结构和功能的改变<sup>[18]</sup>。一般情况下,体内ECM的沉积与降解是处于一个动态平衡的过程<sup>[12,19]</sup>,而当沉积速度超过降解速度时,就会导致ECM中胶原纤维的过度沉积,过量积聚于细胞外间隙的胶原纤维可以引起肝窦的毛细血管瘤化,导致肝窦闭塞和肝内血管的变形及扭曲,最终阻碍肝脏细胞与血液间正常的物质交换,从而导致肝组织内微循环的改变及门静脉压力的增高,引起门静脉供血回流发生障碍,经门静脉进入肝脏的血流也会相应减少,即表现为增强扫描时,进入肝脏的含碘对比剂速度和固定时间内的相对总的浓度减少<sup>[9,12]</sup>。李卫侠等<sup>[14]</sup>使用CT灌注成像评估不同程度肝纤维化的血流变化情况,结果显示随着肝纤维化程度的加重,肝脏总的灌注量呈现一种降低趋势,本研究结果与该研究结果相似,进一步说明NIC在评估乙肝肝纤维化分期中的可靠性。此外,本研究还通过分析不同病理分期乙肝肝纤维化患者间NIC的差异后发现,NIC可有效区分不同病理分期的乙肝肝纤维化患者,其鉴别 $\geq S_1$ 、 $\geq S_2$ 和 $\geq S_{3+4}$ 期乙肝肝纤维化的AUC值分别为0.923、0.938、0.970,鉴别的准确度也分别高达84.31%、88.24%、90.19%,显示出极佳的鉴别诊断效能,表明基于能谱CT基物质分离技术所获得的NIC作为一个真实可靠的定量参数,可从血流动力学变化角度,有效评估不同分期乙肝肝纤维化患者肝脏的血流灌注情况,从而为乙肝肝纤维化患者临床治疗方案的选择提供理论依据与数值参考。

本研究存在一定的局限性。首先,由于本研究中不同个体间放置在肝实质内不同部位的ROI的位置,不能保证完全一致;此外,本研究所有入组数据均来自于单一中心,且仅探讨了能谱CT在定量评估乙型肝炎病毒所致肝纤维化患者分期中的价值,关于能谱CT定量参数评估其它病因所致肝纤维化分期的价值有待进一步探索。在今后的研究中,将通过联合多个中心并增加样本量,进一步探讨能谱CT定量评估不同病因所致肝纤维化患者肝纤维分期的价值,以期更准确地对肝纤维化进行分期,从而为肝纤维化患者临床治疗方案的选择提供参考。

综上所述,基于能谱CT基物质分离技术所获得的肝脏NIC,可用于反映乙肝肝纤维化程度,并有助于定量评估乙肝肝纤维化分期,从而为临床选择患者治疗方案选择提供参考。

## 【参考文献】

- [1] Liu J, Liang W, Jing W, et al. Countdown to 2030: eliminating hepatitis B disease, China[J]. Bull World Health Organ, 2019, 97(3): 230-238.
- [2] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(12): 2648-2669. Chinese Medical Association Infectious Diseases Branch, Chinese Medical Association Hepatology Branch. Guidelines for prevention and treatment of chronic hepatitis B (2019 edition)[J]. Journal of Clinical Hepatobiliary Diseases, 2019, 35(12): 2648-2669.
- [3] Silva AC, Morse BG, Hara AK, et al. Dual-energy (spectral) CT: applications in abdominal imaging[J]. Radiographics, 2011, 31(4): 1031-1046.
- [4] 夏春潮, 李真林. 医学影像技术研究进展及展望[J]. 中华放射学杂志, 2020, 54(2): 89-94. Xia CC, Li ZL. Research progress and prospects of medical imaging technology[J]. Chinese Journal of Radiology, 2020, 54(2): 89-94.
- [5] Zhang LJ, Wu S, Wang M, et al. Quantitative dual energy CT measurements in rabbit VX2 liver tumors: comparison to perfusion CT measurements and histopathological findings[J]. Eur J Radiol, 2012, 81(8): 1766-1775.
- [6] Zhao LQ, He W, Yan B, et al. The evaluation of haemodynamics in cirrhotic patients with spectral CT[J]. Br J Radiol, 2013, 86(1028): 20130228.
- [7] Shang S, Cao Q, Han X, et al. Assessing liver hemodynamics in children with cholestatic cirrhosis by use of dual-energy spectral CT[J]. AJR Am J Roentgenol, 2020, 214(3): 665-670.
- [8] 任占丽, 雷雨欣, 陈晓侠, 等. 能谱CT基物质分离技术在肝硬化与正常肝脏血流量定量研究中的应用[J]. 中国医学物理学杂志, 2019, 36(10): 1200-1206. Ren ZL, Lei YX, Chen XX, et al. Application of energy spectrum CT-based substance separation technology in the quantitative study of liver cirrhosis and normal liver blood flow[J]. Chinese Journal of Medical Physics, 2019, 36(10): 1200-1206.
- [9] Trautwein C, Friedman SL, Schuppan D, et al. Hepatic fibrosis: Concept to treatment[J]. J Hepatol, 2015, 62(Suppl 1): S15-S24.
- [10] Sandhu HS, Roesel S, Sharifuzzaman M, et al. Progress toward hepatitis B control-South-East Asia Region, 2016-2019[J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2020, 69(30): 988-992.
- [11] 战跃福, 韩向君. CT灌注成像在肝纤维化中的应用进展[J]. 中华放射学杂志, 2014, 48(6): 521-523. Zhan YF, Han XJ. Application progress of CT perfusion imaging in liver fibrosis[J]. Chinese Journal of Radiology, 2014, 48(6): 521-523.
- [12] Ronot M, Leporq B, Van Beers BE, et al. CT and MR perfusion techniques to assess diffuse liver disease[J]. Abdom Radiol (NY), 2020, 45(11): 3496-3506.
- [13] 丁金立, 李宏军, 张岩岩, 等. 肝脏血供的血流动力学研究现状与进展[J]. 磁共振成像, 2014, 5(5): 391-395. Ding JL, Li HJ, Zhang YY, et al. Current status and progress of hemodynamic research on liver blood supply[J]. Magnetic Resonance Imaging, 2014, 5(5): 391-395.
- [14] 李卫侠, 柴维敏, 杜联军, 等. 不同程度肝纤维化的肝脏多层螺旋CT灌注成像初步研究[J]. 中华消化杂志, 2009, 29(4): 231-235. Li WX, Chai WM, Du LJ, et al. Preliminary study of liver multi-slice spiral CT perfusion imaging with different degrees of liver fibrosis[J]. Chinese Journal of Digestion, 2009, 29(4): 231-235.
- [15] Liu H, Sun J, Liu X, et al. Dual-energy computed tomography for non-invasive prediction of the risk of oesophageal variceal bleeding with hepatitis B cirrhosis[J]. Abdom Radiol (NY), 2021, 46(11): 5190-5200.
- [16] LÜ P, Lin X, Gao J, et al. Spectral CT: preliminary studies in the liver cirrhosis[J]. Korean J Radiol, 2012, 13(4): 434-442.
- [17] Tacke F. Targeting hepatic macrophages to treat liver diseases[J]. J Hepatol, 2017, 66(6): 1300-1312.
- [18] Schuppan D. Structure of the extracellular matrix in normal and fibrotic liver: collagens and glycoproteins[J]. Semin Liver Dis, 1990, 10(1): 1-10.
- [19] Pinzani M, Rombouts K, Colagrande S. Fibrosis in chronic liver diseases: diagnosis and management[J]. J Hepatol, 2005, 42 (Suppl 1): S22-S36.

(编辑:黄开颜)