

E-cervix 宫颈弹性成像辅助诊断非孕 期宫颈机能不全的研究

张立鹤, 谢红宁, 郑巧, 杜柳, 古裕均

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(编号:81571687); 广东省省级科技计划项目(编号:2017A020214013)

作者单位: 510080 广州, 中山大学附属第一医院超声医学科

作者简介: 张立鹤(1993-), 女, 医学博士, 住院医师, 研究方向: 妇产科疾病超声诊断。E-mail: zhanglihe0405@gmail.com

通讯作者: 谢红宁(1964-), 女, 医学博士, 主任医师, 教授, 研究方向: 妇产科疾病超声诊断。E-mail: hongning_x@126.com



谢红宁, 中山大学附属第一医院超声医学科主任医师, 教授, 博士生导师。有多年妇产科工作经验, 从事妇产科疾病的超声诊断工作20余年, 近年来专注妇产超声诊断技术的研究和推广。擅长应用各种超声手段(阴超、彩超、三维超声等)诊断妇产科疾病, 尤其擅长妇科疑难病例的临床诊断以及各种复杂罕见胎儿畸形产前诊断。近年应邀在全国30个省、直辖市的学术会议、继教班上进行专题讲座500余次, 并担任ISUOG授权课程授课讲师。获中国医师协会超声医师分会“中国杰出超声医师”, 中国超声医学工程学会“优秀超声医学工作者”, 广东优生优育协会“优秀专家”, “中山大学名医”等荣誉称号。任中国医师协会超声医师分会

妇产专业委员会主任委员, 中医学学会超声医学分会妇产学组副组长, 中国医学影像技术研究会超声分会妇产专业委员会副主任委员, 广东省医学会产前诊断学分会主任委员, 广东省医师协会超声医师分会副主任委员。主编专著3部, 主译专著3部, 并参编各类教科书及指南, 发表SCI论文30余篇, 核心期刊论文100余篇, 承担国家级、省级科研项目10项, 获广东省科技进步二等奖。

[摘要] **目的** 探讨 E-cervix 宫颈弹性成像辅助诊断非孕宫颈机能不全的价值。**方法** 纳入 2018-02 ~ 2018-05 于该院超声科检查的非孕宫颈机能不全患者 46 例作为病例组, 纳入同期检查的正常的非孕经产妇 73 名作为对照组。采用经阴道超声检查的方式, 以宫颈正中矢状切面为初始切面, 获取 3 幅连续存储的弹性图像。启动 E-cervix 技术软件包, 自动测量弹性对比指数 (ECI)、硬度比值 (HR)、宫颈内、外口应变值 (IOS、EOS)、宫颈内外口应变比值 (IOS/EOS)、宫颈长度 (CL), 比较两组间各参数的差异, 并绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线。**结果** 病例组患者的 ECI 高于对照组 ($P < 0.05$), HR 小于对照组 ($P < 0.001$), IOS、EOS 均高于对照组 ($P < 0.001$); 病例组 CL 短于对照组 ($P < 0.05$)。ROC 曲线结果显示, HR 可作为诊断非孕宫颈机能不全较敏感的指标。**结论** 与正常妇女相比, 宫颈机能不全患者的宫颈相对偏软且不均质。E-cervix 技术可作为非孕诊断宫颈机能不全的辅助手段。

[关键词] 宫颈弹性成像; 宫颈机能不全; 阴道超声

[中图分类号] R 445.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2019)08-0817-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2019.08.01

E-cervix cervical elastography in auxiliary diagnosis of non-pregnant cervical insufficiency ZHANG Li-he, XIE Hong-ning, ZHENG Qiao, et al. Department of Ultrasound, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510080, China

[Abstract] **Objective** To explore the value of Elastoscans for cervix (E-cervix) technique in the auxiliary diagnosis of cervical insufficiency in non-pregnant women. **Methods** Forty-six cases of non-pregnant women with cervical insufficiency in our hospital from February 2018 to May 2018 were enrolled in the case group, while 73 normal non-pregnant women were enrolled in the control group during the same period. Three consecutive elastic images were obtained by transvaginal ultrasonography with the sagittal section of the cervix as the initial section. Elastic contrast

index (ECI), hardness ratio (HR), internal and external ostium (IOS, EOS), IOS/EOS, and cervical length (CL) were automatically measured after the E-cervix software package was started, and the above parameters were compared between the two groups. The Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve of the subjects was drawn to evaluate the diagnostic efficiency. **Results** ECI of the case group was higher than that of the control group ($P < 0.05$); HR of the case group was less than that of the control group ($P < 0.001$); IOS and EOS of the case group were greater than those of the control group ($P < 0.001$); CL of the case group was shorter than that of the control group ($P < 0.05$). The results of ROC curve showed that HR was a sensitive single index for the diagnosis of cervical insufficiency in the non-pregnant women. **Conclusion** Compared with normal women, the patients with cervical insufficiency have relatively soft and heterogeneous cervixes. E-cervix technique can be used as an important index for assistant diagnosis of cervical insufficiency in non-pregnant women.

[Key words] Cervical elastography; Cervical insufficiency; Transvaginal ultrasonography

宫颈机能不全(cervical insufficiency, CI)是导致育龄妇女生育障碍的妇产科疾病,其发生率为0.1% ~ 2.0%^[1],发病原因与多种因素有关^[2]。目前对于CI尚无明确诊断的金标准,临床上主要的诊断方法为在既往的生育史中出现至少一次孕中期无痛性宫颈扩张,继而发生流产。其他诊断方法包括在非孕期使用 Hegar 8 号扩宫棒探查宫颈内口无阻力时怀疑有CI可能。目前对CI尚无有效的预测性诊断的方法,仅依靠对高危患者采取在孕期监测宫颈长度(cervical length, CL)的方式进行评估^[3],但对于非孕期妇女,CL并不能与宫颈机能等同,此方法在临床中应用价值有限^[4]。宫颈软硬度反映了宫颈在外来压力的作用下能继续保持原有形态的能力,与宫颈内部结构的组成和动态变化有关,宫颈软硬程度的改变往往先于其外部形态的改变,近年弹性超声成像的出现,使得对宫颈软硬度以量化的方式进行描述成为可能^[5,6]。E-cervix 技术是专为宫颈弹性成像研发的多参数半定量弹性成像技术,以 Elastoscan 软件实现,可检测分析子宫动脉搏动对宫颈的作用力引起的组织形变的大小,并以弹性图像的不同颜色显示出来。在动脉搏动力的作用下,偏硬的成分发生形变较小,偏软成分发生形变较大。将矢状切面显示的宫颈设置为感兴趣区域(region of interest, ROI),图像可自动分析得到CL以及评价整个宫颈均质性及软硬程度的多个参数。

1 对象与方法

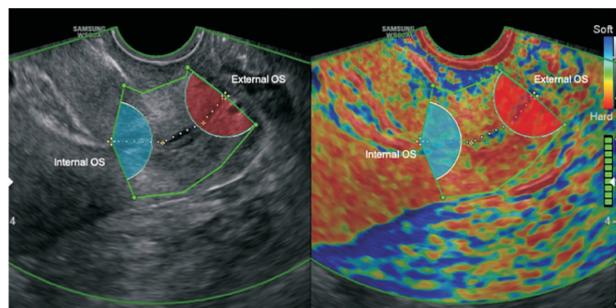
1.1 研究对象 纳入2018-02~2018-05于中山大学附属第一医院超声科检查的非妊娠状态的育龄期妇女作为对照组,其在生育史中无中孕期流产史或早产史,且至少足月分娩过一胎。纳入2018-02~2018-03招募的于本院就诊的非孕期CI的患者作为病例组,其纳入标准为至少有1次无伴腹痛及宫缩的中孕期流产史。排除标准:(1)合并高血压、糖尿病、风湿

性疾病、结缔组织病或肿瘤等疾病;(2)合并子宫或宫颈畸形;(3)合并宫颈占位性病变(宫颈纳氏囊肿直径>1 cm);(4)有宫颈相关手术史(对于有宫颈环扎史的患者,目前体内保留有环扎线或既往手术方式为经阴式环扎的患者排除,既往手术方式为腹腔镜下子宫峡部环扎术,且目前环扎线已拆除的患者可纳入研究);(5)既往流产或早产时胎儿发育异常或宫内死亡;(6)其他原因引起的未足月胎膜早破。本研究已通过中山大学附属第一医院临床科研伦理委员会审批,所有参与试验的受试人员已获知本试验的目的及操作方法,并签署《知情同意书》。

1.2 仪器及方法 采用三星 WS80A (Samsung Medicine, Seoul, Korea) 三维彩色多普勒超声诊断仪,仪器内置 Elastoscan 软件,并配备 EV3-10B 腔内容积探头(3~10 MHz)。所有患者在检查前被要求排空膀胱,采用经阴道超声检查的方式,经由矢状切面清晰地显示宫颈管、宫颈腺体及宫颈内外口结构^[7]。使探头靠近宫颈,可与宫颈轻轻接触但不产生形变,保持探头稳定,并嘱患者身体保持静止,缓慢平稳地呼吸,避免探头与宫颈发生相对移动。此时宫颈二维灰阶图像及 E-cervix 弹性成像呈双幅图显示,当弹性图像右侧的质量控制条完全充满绿色时代表图像已稳定,随后即自动冻结。若读取图像过程中二维图像发生晃动,弹性图像会自动重新进行缓冲。已冻结的图像解冻后即可重新加载,再次读取弹性图像。每次操作均存储3幅连续的弹性图像进行测量分析。

1.3 弹性图像及测量 所得到的弹性图像以由蓝色至红色的色谱表现宫颈的软硬程度,蓝色代表较“软”组织,在力的作用下组织发生的位移较大;而红色代表较“硬”组织,在力的作用下组织发生的位移较小。对色谱上每个点以0~9赋值进行参数计算。ROI 设定方法选取“4点法”,即初始以4个点自宫颈内口至宫颈外口标记宫颈管,然后依次标记

宫颈内口边界及宫颈外口边界,而后 ROI 自动生成,各参数自动显示于屏幕右下方:绿色线段组成的 ROI 即代表整个宫颈,同时,2 个半径为 1 cm 的扇形区域分别代表宫颈内口或宫颈外口 ROI(见图 1)。获得的主要参数包括(1)弹性对比指数(elasticity contrast index, ECI):表示 ROI 内组织的均质性,为每两个相邻点间差值的平方和的平均值;(2)硬度比值(hardness ratio, HR):表示 ROI 中含较“硬”组织的含量,为代表硬度在前 30% 像素所占的比例;(3)宫颈内/外口应变值[internal ostium(IOS)/external ostium(EOS)]:表示宫颈内/外口的应变程度,为扇形区域内应变值的均值;(4)宫内外口应变比值(IOS/EOS):表示宫颈内、外口相对硬度;(5)CL:为标记宫颈管 4 点间线段长度和。研究各项弹性参数取除第 1 幅外的图像的测量平均值,CL 取所有图像测量结果的最小值。



绿色线段组成整个宫颈 ROI,蓝色区域为宫颈内口 ROI,红色区域为宫颈外口 ROI

图 1 ROI 示意图

1.4 统计学方法 应用 SPSS23.0 及 prism 8.0 统计软件进行分析,不符合正态分布的计量资料以中位数(最小值,最大值)[M(min, max)]或中位数(下四分位数,上四分位数)[M(P₂₅, P₇₅)]表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验。采用 ROC 曲线法以获得评估宫颈应变性的最佳截断值。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基本信息 本研究纳入对照组 73 名,病

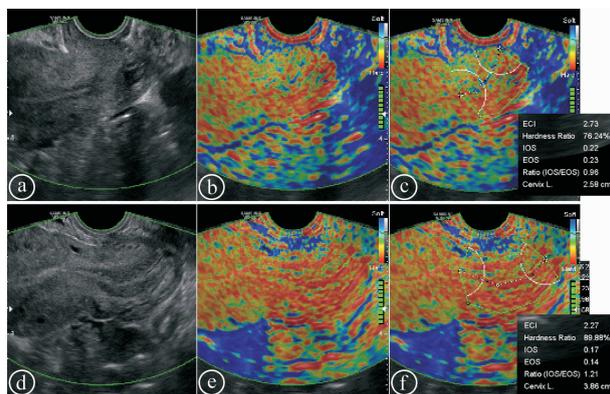
例组 46 例,基本信息见表 1。对照组年龄 21 ~ 46 (34.46 ± 4.68) 岁;累计怀孕次数共计 174 次,其中足月分娩次数共计 110 次(63.22%),流产次数共计 64 次(36.78%),均为早期流产。病例组年龄 23 ~ 43(31.87 ± 4.75)岁;累计怀孕次数共计 109 次,足月分娩次数共计 14 次(12.84%),流产次数共计 95 次(87.16%),其中中孕期流产次数 69 次(63.30%)。病例组中有 1 次中孕期流产史的患者 30 例(65.22%),有 2 次中孕期流产史 14 例(30.43%),4 次中孕期流产史 2 例(4.35%),中孕期流产孕周范围在 16 ~ 28 周。

表 1 两组基本信息[($\bar{x} \pm s$), M(min, max)]

组别	例数	年龄(岁)	孕次	分娩次数	流产次数	中孕期流产次数	中孕期流产周数
病例组	46	31.87 ± 4.75	2(1~6)	0(0~2)	2(1~5)	1(1~5)	20(16~28)
对照组	73	34.46 ± 4.68	2(1~5)	1(1~4)	1(0~4)	0	0
t/Z	-	1.794	-0.072	-7.048	-4.438	NA	NA
P	-	0.075	0.943	0.000	0.000	NA	NA

注:NA:数据无法获得。

2.2 两组弹性参数测量结果比较 典型病例与生育史正常妇女宫颈弹性成像图像对比示例见图 2。病例组患者的 ECI 高于对照组,HR 小于对照组,弹性参数 IOS、EOS 大于对照组,而 CL 短于对照组,差异均有统计学意义(P < 0.05)。见表 2。



(a)~(c):28 岁 CI 患者; (d)~(f):32 岁生育史正常妇女

图 2 典型病例及生育史正常妇女宫颈弹性成像图像

表 2 两组各项弹性参数比较[($\bar{x} \pm s$), M(P₂₅, P₇₅)]

组别	例数	ECI	HR (%)	IOS	EOS	IOS/EOS	CL(cm)
病例组	46	2.90(1.98, 3.32)	82.61(72.19, 88.49)	0.16(0.13, 0.19)	0.23(0.20, 0.30)	0.69(0.56, 0.83)	2.81 ± 0.52
对照组	73	2.60(2.39, 3.79)	91.29(85.79, 95.19)	0.10(0.07, 0.15)	0.17(0.13, 0.22)	0.66(0.55, 0.75)	3.02 ± 0.40
Z/t	-	-1.995	-4.991	-4.646	-4.193	-1.147	2.338
P	-	0.046	0.000	0.000	0.000	0.251	0.019

2.3 ROC 曲线分析结果 以临床诊断为金标准,分析 ECI、HR、IOS、EOS 和 CL 对 CI 的诊断价值。ROC 曲线结果显示,HR 的 ROC 曲线下面积(AUC)在 5 个参数中最大,为 0.772 ($P < 0.001$)。曲线的

临界截断值为 87.50% (灵敏度为 76.09%, 特异度为 68.49%);而 CL 的 AUC 仅 0.624,其截断值为 2.74 cm。见表 3,图 3。

表 3 各项弹性参数 ROC 曲线信息

参数	AUC	95% CI	P	截断值	灵敏度% (95% CI)	特异度% (95% CI)
ECI	0.609	0.504 ~ 0.713	0.048	2.37	78.26 (64.43, 87.74)	43.84 (33.05, 55.24)
HR (%)	0.772	0.688 ~ 0.856	0.000	87.50	76.09 (62.06, 86.09)	68.49 (57.14, 78.00)
IOS	0.752	0.667 ~ 0.838	0.000	0.11	86.96 (74.33, 93.88)	56.16 (44.76, 66.95)
EOS	0.729	0.638 ~ 0.820	0.000	0.20	76.09 (62.06, 86.09)	64.38 (52.93, 74.40)
CL (cm)	0.624	0.531 ~ 0.749	0.024	2.74	50.00 (36.12, 63.88)	75.71 (64.50, 84.25)

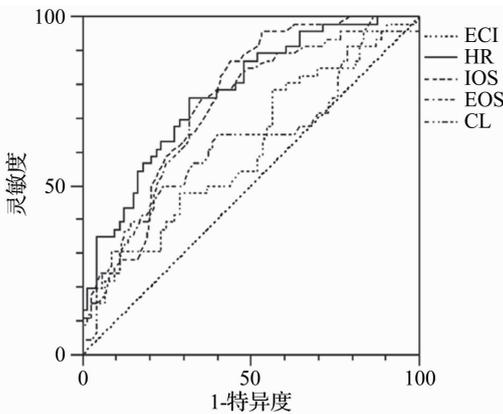


图 3 各项参数 ROC 曲线图

3 讨论

3.1 目前对于 CI 尚无预测性诊断的方法,只能依靠临床病史做出诊断,对于宫颈监测多采用测量 CL 的方式。2016 年,母胎医学会(SMFS)提出^[3],对于既往有自发性早产史,且本次为单胎妊娠的孕妇应在孕期规律超声监测 CL,24 周前 CL < 20 mm 时应考虑行宫颈环扎术。这时期的孕妇多采用经阴道环扎的术式,这种手术方式的预后要劣于经腹腔镜下宫颈环扎术^[8,9]。但手术方式的选择与孕周直接相关,因此需要更早地发现宫颈机能相关的风险。本研究在非孕期即进行宫颈的相关评估,将获得有参考价值指标的时间明显提前。

3.2 在 E-cervix 技术对宫颈各项弹性参数的评估中发现,CI 患者较正常妇女的宫颈在弹性参数上有较显著的差异。无论是以整体观察或单独对宫颈内口或宫颈外口进行评估,CI 患者的宫颈均呈现出偏“软”的状态,这种现象可能与宫颈的微观构成有关。宫颈主要由大量结缔组织及少量平滑肌构成^[10,11],在健康状态下,宫颈内的胶原纤维相对于宫颈管以

“平行-环形-平行”的方式呈 3 层排列。对于 CI 患者,宫颈中胶原纤维及弹力纤维含量减少,以可溶性胶原含量增多为基础改变。在孕期进程中,宫颈内胶原蛋白逐渐水解,排列松散、无序^[11],当胎儿体重增加、羊水量增多时,宫颈难以承受来自宫腔内容物压力的增加而开放,造成中孕期流产。

3.3 以 E-cervix 技术的单一弹性参数进行评估时,HR 为诊断效能最高的指标,HR 值越高则提示宫颈越“硬”,在评估宫颈时,以整体观评价整个宫颈要优于比较不同宫颈中的某一部分的软硬程度。McFarlin 等^[12]也曾提到过,研究中 ROI 不能均匀取样可能是试验结果出现异质性的主要原因。本研究中 ROI 包含了近全部矢状切面显示的宫颈组织,并把阴道壁排除在取样框外,增强了研究的可靠性。而 ECI 的诊断效能较低,说明单纯评价宫颈均质的意义不明显。对于 CL 的测量,在 Hwang 等^[13]及 Park 等^[14]的研究中,发现除弹性参数外,CL 也是评估宫颈功能的重要指标。但这些研究都是在孕妇中进行的,由于有来自宫腔的沿宫颈管纵轴方向的压力,CL 受影响较明显,因此可作为评估宫颈的参数。但在本研究中,纳入的研究对象均为非孕期,宫颈在自然状态下的差异不足以获得较高的诊断效能。

3.4 本研究的局限性在于,研究对象纳入及排除均参照临床诊断标准,选择偏倚难以控制,因此在对照组中,不能排除假阴性病例的存在,需要更大的样本量及长期的随访来减小这种偏倚对结果造成的影响。同时,弹性参数虽对临床决策有重要的参考价值,但因其敏感性有限,所以在非孕期以弹性测量怀疑有 CI 的妇女仍需持续监测,并在孕早期采取有效干预措施。

综上所述,CI 患者的宫颈与正常女性相比呈偏

软且不均质的状态。E-cervix 技术所测量的宫颈弹性参数可成为早期辅助诊断 CI 的重要指标,其诊断 CI 的效能优于 CL,可进一步提高对非妊娠状态下 CI 的诊断效能,为临床提供有效的参考依据。

参考文献

- Rand L, Norwitz ER. Current controversies in cervical cerclage[J]. *Semi Perinatol*, 2003, 27(1): 73-85.
- 陈静,丁文婧,朱晓璐,等. 宫颈机能不全的病因学[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2014, 30(2): 85-88.
- McIntosh J, Feltovich H, Berghella V, et al. The role of routine cervical length screening in selected high- and low-risk women for preterm birth prevention[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2016, 215(3): B2-B7.
- Esplin MS, Elovitz MA, Iams JD, et al. Predictive Accuracy of Serial Transvaginal Cervical Lengths and Quantitative Vaginal Fetal Fibronectin Levels for Spontaneous Preterm Birth Among Nulliparous Women[J]. *JAMA*, 2017, 317(10): 1047-1056.
- Hernandez-Andrade E, Hassan SS, Ahn H, et al. Evaluation of cervical stiffness during pregnancy using semiquantitative ultrasound elastography[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2013, 41(2): 152-61.
- Molina FS, Gomez LF, Florido J, et al. Quantification of cervical elastography: a reproducibility study[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2012, 39(6): 685-689.
- Iams JD. Cervical ultrasonography[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1997, 10(3): 156-160.
- Chen Y, Liu H, Gu J, et al. Therapeutic effect and safety of laparoscopic cervical cerclage for treatment of cervical insufficiency in first trimester or non-pregnant phase[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(5): 7710-7718.
- 黄敏. 改良式宫颈环扎术治疗宫颈机能不全疗效观察[J]. *中国临床新医学*, 2013, 6(3): 258-260.
- Clark K, Ji H, Feltovich H, et al. Mifepristone-induced cervical ripening: structural, biomechanical, and molecular events[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2006, 194(5): 1391-1398.
- Leppert PC, Kokenyesi R, Klemenich CA, et al. Further evidence of a decorin-collagen interaction in the disruption of cervical collagen fibers during rat gestation[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2000, 182(4): 805-811.
- McFarlin BL, Bigelow TA, Laybed Y, et al. Ultrasonic attenuation estimation of the pregnant cervix: a preliminary report[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2010, 36(2): 218-225.
- Hwang HS, Sohn IS, Kwon HS. Imaging analysis of cervical elastography for prediction of successful induction of labor at term[J]. *J Ultrasound Med*, 2013, 32(6): 937-946.
- Park HS, Kwon H, Kwak DW, et al. Addition of Cervical Elastography May Increase Preterm Delivery Prediction Performance in Pregnant Women with Short Cervix: a Prospective Study[J]. *J Korean Med Sci*, 2019, 34(9): e68.

[收稿日期 2019-05-17][本文编辑 吕文娟 余军]