

慢性乙肝患者肝纤维化与肝硬度、超声量化指标、血清肝纤维化指标的相关性

张玲荣, 郝彦琴, 任姣龙, 张建华 (山西医科大学第一临床医学院感染病科, 太原 030001)

摘要: 目的 探讨肝硬度检测、超声量化指标、血清肝纤维化指标在乙肝肝纤维化患者中的相关性。方法 选择 2010-03 ~ 2013-03 我院 56 例慢性乙肝患者, 进行肝穿刺病理组织检测、肝硬度检测、超声、血清透明质酸(HA)与IV型胶原(CIV)检测, 根据肝组织病理检测结果将肝纤维化患者肝纤维化程度由轻到重分为 S0、S1、S2、S3、S4 共五组, 分析各组间的差异, 然后进行肝硬度检测与超声量化指标、血清肝纤维化检测相关性分析。结果 慢性乙肝患者的肝硬度值、肝脏 B 超评分、HA 与 CIV 随着肝纤维化病理分期的增加而增大, 并且肝脏硬度值与肝脏 B 超评分、HA、CIV 呈正相关(r 分别为 0.720, 0.774, 0.727, P 均 < 0.05)。结论 慢性乙肝患者肝组织病理学检测、肝硬度检测、B 超、血清肝纤维化指标检测具有一致性, 各有优缺点, 在肝纤维化诊断方面需综合判断, 以提高肝纤维化诊断的准确性, 更好地指导临床的预防和治疗。

关键词: 慢性肝炎; 肝纤维化; FibroScan; 超声成像

中图分类号: R575.1 文献标志码: A 文章编号: 1007-6611(2015)01-0045-04 DOI: 10.13753/j.issn.1007-6611.2015.01.013

Correlation between liver stiffness score, ultrasound score, serum liver fibrosis indices and liver fibrosis in chronic hepatitis B patients

ZHANG Lingrong, HAO Yanqin, REN Jiaolong, ZHANG Jianhua (Department of Infectious Disease, First Clinical Medical College, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

Abstract: *Objective* To explore the relationship between the liver stiffness score, ultrasound score and serum indices of liver fibrosis in chronic hepatitis B (CHB) patients. *Methods* Sixty-five CHB patients in our hospital from March 2010 to March 2013 were enrolled in this study. FibroScan methods were applied to measure the liver stiffness score of all patients. Ultrasoundography was applied to observe the liver morphology. The levels of HA and CIV were determined. Liver biopsy was performed at the same period. All cases were divided into five groups (S0, S1, S2, S3 and S4) according to the results of liver pathological biopsy. The correlations between the liver stiffness value, ultrasound score and serum indices of liver fibrosis were analyzed. *Results* The liver stiffness score, ultrasound score, the levels of HA and CIV in chronic hepatitis B patients increased as the liver biopsy stage increased. Liver stiffness was positively correlated with ultrasound score, HA and CIV ($r = 0.720, 0.774, 0.727, P < 0.05$). *Conclusion* Liver biopsy, liver stiffness score, ultrasoundography and the indices of serum liver fibrosis are consistent in diagnosis of liver fibrosis. They have their own advantages and disadvantages, and should be comprehensively used to improve the accuracy of diagnosis of liver fibrosis.

Key words: chronic hepatitis; liver fibrosis; FibroScan; ultrasoundography

肝纤维化是指由各种致病因子所致肝内结缔组织异常增生, 导致肝内弥漫性细胞外基质过度沉积的病理过程。在我国, 慢性乙型肝炎病毒 (HBV) 感染是肝纤维化常见的病因。近年来, 随着核苷类药物及干扰素等抗病毒药物的广泛应用, 患者在慢性乙肝阶段得到良好治疗, 延缓了肝纤维化的进展^[1]。但是, 仍有部分患者由于免疫耐受等多方面的原因, 在 HBV DNA 低水平复制甚至不可测的情况下, 病情仍在进展, 对这部分患者需要监测其肝纤维化是否进展, 从而制定适合患者的诊疗计划, 实现延缓甚至阻断肝纤维化发展成肝硬化甚至肝癌的进程^[2]。

目前, 肝纤维化诊断的金标准仍然是肝穿刺组织病理检查, 属有创检查, 难以广泛开展及普及应用^[3]。超声及血清肝纤维化检测因特异性与敏感

性较差, 在肝纤维化的诊断应用上受到限制。瞬时弹性成像是近年来新出现的无创诊断肝纤维化的一种重要手段, 其结果用肝硬度值表示, 可以反映肝纤维化的程度。目前应用较广的是法国 Echosens 公司研制的瞬时弹性成像系统, 被称为 FibroScan^[4], 它可以对肝纤维化程度进行定量检测, 而且属于无创检测, 适用于肝纤维化患者的病情监测及长期随访。本文通过分析肝硬度值、超声量化指标、血清肝纤维化检测在乙肝肝纤维化中的相关性, 旨在明确 FibroScan 在诊断慢性乙肝患者肝纤维化的价值, 为乙肝肝纤维化的诊断提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2010-03 ~ 2013-03 我院住院及门诊就诊

基金项目: 山西医科大学青年基金资助项目 (02201118)

的 56 例慢性乙肝患者资料, 诊断符合 2010 版慢性乙型肝炎防治指南^[5], 排除其他原因肝病及其他系统疾病, 并且无肝硬化失代偿期及肝癌的临床表现。其中男 34 例, 女 22 例; 年龄 15 ~ 63 岁, 平均年龄 (37.4 ± 12.9) 岁, 体质指数为 (22.1 ± 3.5) kg/m²。所有患者均签署知情同意书, 本课题经伦理委员会批准。

1.2 观察指标

1.2.1 肝穿刺组织病理学检查 受检者在 B 超定位下行肝穿刺取活组织检查, 采用 16G 肝穿刺针在 B 超引导下进针, 取肝组织长度约 1.5 cm, 用 10% 中性甲醛溶液固定, 石蜡包埋, 进行 HE 染色、网状纤维染色 (Masson 染色) 以及免疫组织化学染色。病理诊断由两位病理医师盲法阅片。肝纤维化的分期标准参照 2000 年西安全国病毒性肝炎病理诊断标准^[6]: S0 期, 无纤维化; S1 期, 汇管区扩大伴纤维增生, 但局限于窦周及小叶内纤维化; S2 期, 汇管区周围纤维化, 纤维间隔形成, 小叶结构保留; S3 期, 纤维间隔伴小叶结构紊乱, 无肝硬化; S4 期, 早期肝硬化或肝硬化, 即弥漫性纤维增生, 被分割的肝细胞团

呈不同程度的再生及假小叶形成。

1.2.2 肝硬度检测 FibroScan (肝纤维化检测仪) 由法国 Echosens 公司生产。检测方法: 患者仰卧, 双手置于脑后, 探头涂耦合剂后置于右侧腋前线至腋中线第 7、8、9 肋间检测区域, 连续检测成功 10 次, 取中位数为最终结果, 以弹性值 stiffness 表示, 单位为 kPa。检测数据的质控标准: 要求四分位间距小于中位数的 1/3, 并且成功率 (成功捕获回波次数/总发射次数) $\geq 60\%$, 结果为可靠。无法取得检测值者为检测失败。

1.2.3 超声检查 欲接受肝穿刺的患者在肝穿刺前 1 周内接受超声检查, 要求入选患者空腹 8 h 以上, 采取仰卧位或右侧卧位, 在平静呼吸状态下进行检查。采用迈瑞公司彩色多普勒超声诊断仪 DC-6, 观察肝脏、脾脏以及胆囊的改变。测量肝右叶最大斜径和厚度、肝左叶上下径和厚度、门静脉内径、胆囊壁厚度、脾脏长径、脾脏厚度等, 并将超声图像储存于超声电脑工作站, 参考文献 [7] 并根据以下标准给予超声评分。

表 1 肝纤维化超声表现特点及分度标准

Table 1 Ultrasonographic characteristics and standard of hepatic fibrosis

超声参数	超声评分		
	1 分	2 分	3 分
肝脏实质回声	光点细、分布均匀	回声增强, 稍粗糙, 不均匀	回声明显增强, 可见斑片或网状或索条状或结节状的强回声光团。
肝表面	正常	不规则	锯齿状或波纹状或结节状
肝边缘	光滑	尖端变钝, 肝左叶形态正常	极度变钝, 肝左叶失去正常形态
肝静脉	正常	模糊	狭窄, 粗细不等或走行弯曲或蛇形
脾厚度	<4 cm	4 ~ 8 cm	>8 cm
胆囊壁	正常	毛糙	明显增厚或双边影

1.2.4 血清肝纤维化指标的检测 欲接受肝穿刺的患者在肝穿刺前 1 周内清晨空腹采血 2 ml, 分离血清备检。测定仪器为深圳新产业 MAGLUMI 1000 全自动化学发光测定仪。测定方法: 化学发光法。试剂盒均由深圳新产业生物医学工程股份有限公司提供, 按说明书操作。测定患者血清透明质酸 (HA)、IV 型胶原 (CIV)。HA 正常值 0 ~ 100 ng/ml, CIV 正常值 0 ~ 30 ng/ml。

1.3 统计学分析

运用 SPSS19.0 统计软件进行统计分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 LSD 法, 肝脏硬度与超声评分、血清学指标相关分析采用 Spearman 相关分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组肝硬度值、超声评分、肝纤维化血清学指标分析

肝硬度值随着肝纤维化病理分期的增加而增大。单因素方差分析显示, 肝硬度值组间差异具有统计学意义 ($F = 78.725$, $P < 0.05$), 两两比较结果显示, S1 与 S0 期相比, 差异无统计学意义 ($P = 0.384$), 其余两两比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 2)。

肝脏超声评分结果随着肝纤维化病理分期的增加而增大, 组间差异具有统计学意义 ($F = 13.203$, $P < 0.05$), 两两比较结果显示, S1 与 S0 期相比, 差异无统计学意义 ($P = 0.733$), S2 与 S0 期相比, 差异无统计学意义 ($P = 0.161$), S2 与 S1 期相比, 差异无统计学意义 ($P = 0.233$), S2 与 S3 期相比, 差异无统

计学意义($P=0.117$),其余两两比较,差异均有统计学意义($P<0.05$,见表2)。

表2 各组肝硬度值、超声评分、肝纤维化血清学指标

Table 2 The liver stiffness score, ultrasound score and the indices of serum liver fibrosis in five groups

S 分期	n	肝硬度值(kPa)	超声评分	HA(ng/ml)	C IV(ng/ml)
S0 期	8	9.44 ± 2.92	9.13 ± 1.25	132.35 ± 58.73	133.95 ± 70.45
S1 期	12	9.98 ± 2.22	9.42 ± 1.68	187.60 ± 54.00^a	109.23 ± 54.21
S2 期	12	19.08 ± 5.36^{ab}	10.33 ± 1.92	279.99 ± 49.04^{ab}	156.99 ± 55.39
S3 期	14	29.55 ± 12.40^{abc}	11.50 ± 2.10^{ab}	299.16 ± 57.08^{ab}	238.56 ± 80.28^{abc}
S4 期	10	51.07 ± 19.17^{abcd}	14.40 ± 2.01^{abcd}	449.91 ± 77.55^{abcd}	406.40 ± 116.60^{abcd}

与 S0 期比较,^a $P<0.05$;与 S1 期比较,^b $P<0.05$;与 S2 期比较,^c $P<0.05$;与 S3 期比较,^d $P<0.05$

HA 与 C IV 水平随着肝纤维化病理分期的增加而增大,HA 与 C IV 组间差异具有统计学意义($F=40.481$ 和 24.872 , $P<0.05$),HA 两两比较结果显示,S2 与 S3 期相比,差异无统计学意义($P=0.415$),其余两两比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);C IV 两两比较结果显示,S1 组与 S0 相比,差异无统计学意义($P=0.488$),S2 与 S0 期相比,差异无统计学意义($P=0.518$),S1 与 S2 期相比,差异无统计学意义($P=0.138$),其余两两比较,差异均有统计学意义($P<0.05$,见表2)。

2.2 患者肝脏硬度与超声评分、血清学指标相关性分析

56 例慢性乙肝患者肝脏硬度值与超声评分、HA、C IV 呈正相关(r 分别为 0.720 、 0.774 、 0.727 ,均 $P=0.000$)。

3 讨论

肝纤维化的诊断一直以来是肝病临床研究的热点。长期以来,肝活检做为肝纤维化诊断的金标准,因其具有创伤性,难以被患者接受,不能动态观察,受取材限制,容易造成漏诊,临床普及困难,不宜用于随访和疗效观察。血清肝纤维化标记物的检测方法作为一种无创性肝纤维化诊断方法虽然简便易行,但易受其他条件影响,准确性相对较差,不能代表纤维沉积于肝组织的量。针对肝纤维化的影像学检查主要有 MRI、CT 和 B 超等,这些检查大多在肝纤维化晚期,发生肝硬化和门静脉高压时才易诊断。其中超声检查因具有无创、直观等特点在临床应用较多,但对肝纤维化的诊断及程度评价还有一定困难,需与其他检查相结合。

瞬时弹性成像是对于肝脏物理参数的直接测量,不受肝外其他因素的干扰,是一种诊断肝纤维化的无创、快速的检测方法。有研究显示^[4],采用瞬时弹性成像可以使 50%–60% 的患者避免进行肝穿

刺,其诊断肝纤维化的准确性及敏感性已得到证实。Marcellin 等^[8]对慢性乙肝患者进行 FibroScan 检测并与肝穿刺病理组织学检查结果比较,发现测得的肝硬度值随着肝纤维化程度增加而升高。Kim 等^[9]进一步研究证实,肝硬度值可以很好地预测肝纤维化程度,与肝组织病理分级相比,诊断准确性(AUC)在 80% 以上。

本研究选取 56 例慢乙肝患者,排除其他原因肝病及其他系统疾病,并且无肝硬化失代偿期及肝癌的临床表现,体质指数为 (22.1 ± 3.5) kg/m²,无体型偏瘦或过于肥胖者,致病因素比较单一,分析其肝穿刺病理组织学检查、肝硬度值、肝脏 B 超、HA 与 C IV 结果发现,随着肝纤维化病理分期的加重,肝硬度值、肝脏 B 超评分、HA 与 C IV 的值均增大。研究结果提示,肝穿刺病理组织学检查、肝硬度值、肝脏 B 超、HA 与 C IV 在诊断肝纤维化方面具有一定的一致性。相关性分析显示,56 例慢性乙肝患者肝脏硬度值与超声评分、HA、C IV 呈正相关(r 分别为 0.720 、 0.774 、 0.727 ,均 $P<0.05$),说明 FibroScan 在诊断肝纤维化方面的价值。本研究结果是基于小样本、特定人群的患者得出,对于实际临床工作中遇到的肝纤维化患者有很多因素影响检测结果,可能造成结果不一致。

肝脏 B 超检查可以比较直观地观察到肝脏结构的改变,作为临床诊断肝硬化的辅助手段,其有效性已得到广泛认可,但在评价肝纤维化方面存在严重不足。超声检查参数如肝表面光滑度、肝实质回声、胆囊壁光滑度等大部分属于定性指标,受主观因素影响较大,难以精确量化。本研究结果中,肝脏 B 超评分组间比较结果显示,S1 与 S0 相比,S2 与 S0 相比,S2 与 S1 相比,S2 与 S3 相比,差异无统计学意义($P>0.05$),S4 与其余各组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。也说明 B 超评分对于诊断肝硬

化有重要价值,但在肝纤维化的诊断方面敏感性差,需联合其他检测以提高肝纤维化诊断的准确性。

透明质酸(HA)是一种广泛存在于细胞外基质中的高分子多糖,主要由肝内皮细胞进行降解。肝脏组织受损伤时,HA合成增加,且肝脏对HA的降解能力下降,导致血清中HA水平增高。IV型胶原(C)是基底膜网状结构的主要组成成分,主要参与细胞外基质的构成,正常人肝组织CIV含量约占胶原总量的1%。当肝组织发生纤维化时,早期即可见CIV含量增加。HA和CIV被认为是判断肝纤维化或肝硬化的较为敏感的检测指标^[10]。本研究结果显示,HA与CIV随着肝纤维化病理分期的增加而增大,同样证实了HA与CIV在肝纤维化中的诊断价值。但是,HA与CIV水平只能反映肝炎活动期肝纤维化状况,不能反映静止期的肝纤维化程度,而且在慢性肝病或肝硬化时会出现较大重叠。因此,仅以这些血清学标志为基础作出肝纤维化或肝硬化的诊断并不完全可靠,还需结合影像学和肝活检等其他检测,以便更客观、准确地反映肝纤维化的程度。

本研究入选的人群为慢性乙肝患者,无其他原因肝病及其他系统疾病,无肝硬化失代偿期及肝癌的临床表现,体质指数为 $(22.1 \pm 3.5) \text{ kg/m}^2$ 。病情比较单一,临床表现简单,对于实际临床工作中遇到的肝纤维化患者有很多因素影响检测结果,可能造成结果不一致。所以本研究结果不适合推广到人群,临床上还需要具体情况具体分析。

综上所述,肝组织病理学检测、FibroScan、B超、血清肝纤维化指标检测在肝纤维化诊断方面均具有一定价值,各有优缺点,需综合判断,提高肝纤维化诊断的准确性。尤其是FibroScan在肝纤维化诊断

方面具有无创性、快速性、操作简单、精确度高、重复性好,可以用于肝纤维化的预防和监测,应用前景广阔。

参考文献:

- [1] 庄辉. 2012年版欧洲肝病学会慢性乙型肝炎病毒感染管理临床应用指南更新要点[J]. 中华肝脏病杂志, 2012, 20(6): 427-429.
- [2] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection [J]. J Hepatol, 2012, 57(1): 167-185.
- [3] Saleh HA, Abu-Rashed AH. Liver biopsy remains the gold standard for evaluation of chronic hepatitis and fibrosis [J]. J Gastrointest Liver Dis, 2007, 16(4): 425-426.
- [4] Jung KS, Kim SU. Clinical applications of transient elastography [J]. Clin Mol Hepatol, 2012, 18(2): 163-173.
- [5] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版) [J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19(1): 13-24.
- [6] 中华医学会传染病与寄生虫学分会、肝病学会. 病毒性肝炎防治方案 [J]. 中华肝脏病杂志, 2000, 8(6): 324.
- [7] 李建志, 李洁, 熊春梅, 等. Fibroscan测定与超声影像学检查在诊断慢性乙肝相关肝纤维化中的价值 [J]. 山东大学学报: 医学版, 2012, 50(10): 115-118.
- [8] Marcellin P, Ziol M, Bedossa P, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B [J]. Liver Int, 2009, 29(2): 242-247.
- [9] Kim SU, Park JY, Kim DY, et al. Non-invasive assessment of changes in liver fibrosis via liver stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B: impact of antiviral treatment on fibrosis regression [J]. Hepatol Int, 2010, 4(4): 673-680.
- [10] 黎明, 郎梅春, 吴锦瑜. 224例肝硬化患者肝纤维化四项血清学指标检测结果分析 [J]. 实验与检验医学, 2010, 28(3): 329-333.

作者简介: 张玲荣,女,1962-02生,本科,主任技师。

[收稿日期: 2014-07-30]