

FibroScan 诊断慢性乙肝患者肝脏纤维化的临床应用研究

叶 子¹ 程 君¹ 陈国胜¹ 周仲松¹ 赵冬梅² 谢琴秀¹ 江晓平¹ 叶 英¹ 李家斌¹

摘要 目的 评估瞬时弹性超声成像(FibroScan)在慢性乙型肝炎(CHB)患者肝脏纤维化诊断中的临床应用价值。方法 选取进行肝脏穿刺活检的CHB患者185例,收集血常规、肝功能等血清学指标。同时患者应用FibroScan进行肝脏弹性测量值(LSM)测量,分析LSM与肝纤维化的相关性及其影响因素。结果 以肝脏穿刺病理结果为金标准,Spearman等级相关性分析提示LSM与肝纤维化呈显著相关性($P < 0.05$)。单因素方差分析提示天门冬氨酸氨基转移酶、碱性磷酸酶、血小板、凝血酶原时间百分活动度与LSM值呈相关性。受试者工作特性曲线(ROC)分析,S2~S4期诊断界值依次为6.0、9.75、14.2 kPa,各阶段曲线下面积均 > 0.95 。双变量分析提示LSM值与升高的转氨酶呈显著相关性($P < 0.05$)。ROC分析转氨酶升高组S1~S2期界值为6.25 kPa,S3~S4期界值为15.3 kPa。结论 FibroScan诊断CHB患者肝脏纤维化有较高的临床应用价值,但是受转氨酶影响大。

关键词 瞬时弹性成像;肝脏纤维化;慢性乙型肝炎

中图分类号 R 575.1; R 445.1

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2015)06-0843-05

肝脏纤维化是所有慢性肝脏疾病进展的结果,规范、合理地抗病毒治疗,可以阻断甚至逆转肝纤维化进程^[1],因此及时、准确地诊断慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者肝纤维化程度具有重要临床意义。目前,肝脏组织活检被认为是诊断肝纤维化的金标准^[2],但是由于其有创性、取材片面及术后并发症使其在临床应用中受到一定限制^[3-4]。肝脏瞬时弹性超声成像(FibroScan)为检测肝脏硬度的新方法^[5],有快速、无创、可重复性等优点^[6]。该研究以肝活检组织病理检查作为“金标准”,使用FibroScan检测CHB患者肝纤维化程度,评价FibroScan与肝纤维化的相关性,并对可能影响FibroScan检查结果的因素进行分析。

1 材料与方法

1.1 病例资料 收集2013年9月~2014年9月于安徽医科大学第一附属医院住院行肝脏穿刺活检的CHB患者185例,其中男148例,女37例,年龄17~71(40.8 ± 12.0)岁;诊断符合2010年版《慢性乙型肝炎防治指南》,排除体重指数(BMI) ≥ 30 患者。本实验方案获得我院医学伦理委员会批准,患者或家属对所做检查知情并签署知情同意书。

1.2 实验方案 收集肝脏穿刺患者病理样本以及血常规、肝功能、凝血功能等血清学指标,应用FibroScan 502(法国爱科森公司)测量肝脏硬度,具体操作方法及注意事项参照产品说明书。每个研究对象成功测量10次,成功率 $\geq 60\%$,取所测得到的肝脏弹性测量值(liver stiffness measurement, LSM)的中位数作为最终的测量结果,以kPa表示。所有患者均进行肝脏穿刺检查,常规石蜡切片行HE、Masson及网织纤维染色,进行病理诊断,及肝脏纤维化病理分期(S)和肝脏组织炎症病理分级(G)。

1.3 统计学处理 应用SPSS 17.0软件进行分析,定量资料符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示。以肝脏组织病理结果为金标准,采用Spearman等级相关性分析LSM与肝纤维化的相关性。分析LSM影响因素采用单因素方差分析;利用受试者工作特性(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析FibroScan诊断肝纤维化的准确性。曲线下面积(area under curve, AUC)计算FibroScan诊断肝纤维化的特异度、灵敏度及诊断界值。

2 结果

2.1 LSM与肝纤维化相关性分析 本研究共收纳185例CHB患者的肝穿标本,肝穿病理检查提示S1期95例,S2期53例,S3期20例,S4期17例。以肝脏穿刺病理结果为金标准,采用Spearman等级相关性分析,结果提示LSM与肝纤维化呈显著相关性($r = 0.842, P < 0.05$)。不同程度肝纤维化组LSM为S1期(4.97 ± 1.14)kPa,S2期(7.97 ± 1.17)kPa,S3期(13.06 ± 3.00)kPa,S4期(17.97 ± 4.17)kPa,差异有统计学意义($F = 82.586, P < 0.05$)见图1。

2015-02-09 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:81172737)

作者单位:安徽医科大学¹第一附属医院感染科,²第四附属医院感染科,合肥 230022

作者简介:叶 子,女,硕士研究生;

李家斌,男,教授,主任医师,博士生导师,责任作者,E-mail:liabin948@vip.sohu.com

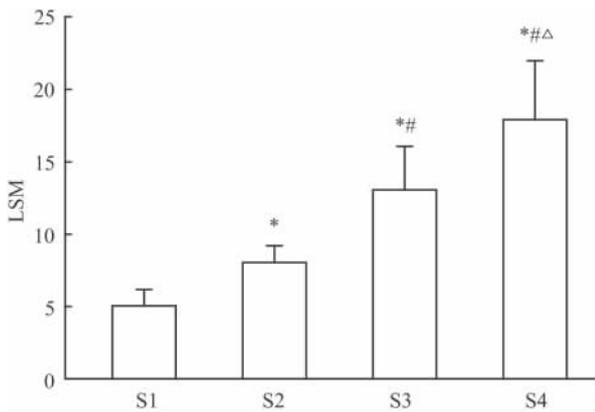


图1 不同病理分期 LSM

与 S1 比较: * $P < 0.05$; 与 S2 比较: # $P < 0.05$ 与 S3 比较: Δ $P < 0.05$

2.2 FibroScan 诊断各期肝纤维化的 ROC 曲线

S2 ~ S4 期诊断界依次为 6.0、9.75、14.2 kPa, 各阶段 AUC 均 > 0.95 , 灵敏性、特异性较高, 表明 FibroScan 检查诊断肝纤维化价值较高。见表 1、图 2。

2.3 LSM 影响因素分析 单因素方差分析显示天

门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate amino transferase, AST)、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)、血小板 (platelet, PLT)、凝血酶原时间百分活动度 (prothrombin time%, PT%) 与 LSM 值呈相关性, 差异有统计学意义。而白蛋白 (albumin, ALB)、球蛋白 (globulin, GLB)、直接胆红素 (direct bilirubin, DBIL)、丙氨酸转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT)、谷氨酰转肽酶 (Glutamyl transpeptidase, GGT) 未见相关性。双变量相关性分析提示升高的转氨酶与 LSM 值呈正相关性, 差异有统计学意义 ($r = 0.690, P < 0.05$)。以转氨酶正常值为界, 转氨酶升高组 LSM 值依次为 S1 (10.53 ± 5.11)、S2 (10.14 ± 2.80)、S3 (20.55 ± 6.51)、S4 (34.92 ± 20.55) kPa。将 S1 ~ S2 期分为低危组, S3 ~ S4 为高危组, 低危组

与高危组差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。ROC 曲线分析转氨酶升高组 LSM 值, 低危组诊断界值为 6.25 kPa, 高危组为 15.3 kPa。以 S1 期为例分析转氨酶升高程度的影响, 转氨酶升高 2 倍以内及 2 倍以上的 LSM 分别为 (8.11 ± 2.86)、(12.17 ± 5.64) kPa, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2、图 3 ~ 5。

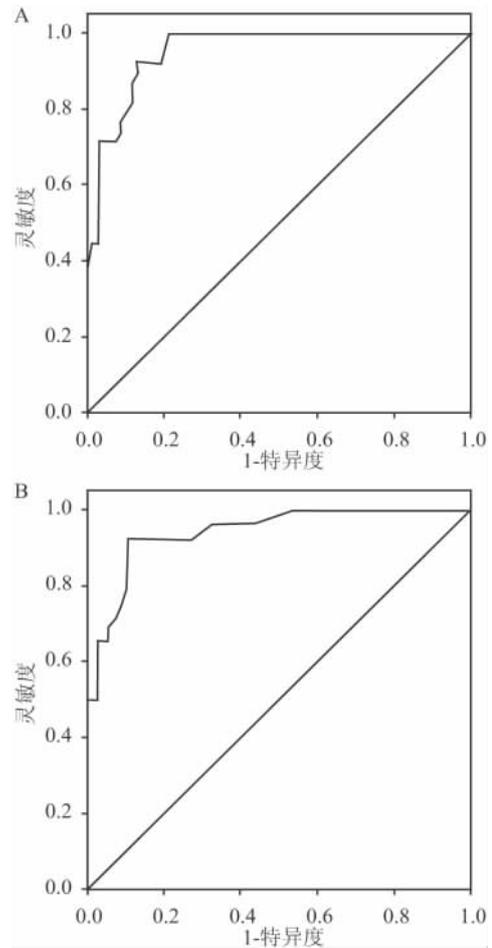


图2 S2 ~ S4 期 ROC 曲线

A: S2 期; B: S3 ~ S4 期

表 1 单因素分析 LSM 影响因素 ($\bar{x} \pm s$)

项目	S1 期	S2 期	S3 期	S4 期	F 值	P 值
ALB (g/L)	44.45 ± 3.68	43.63 ± 5.21	43.45 ± 4.25	42.21 ± 4.22	1.465	>0.05
GLO (g/L)	25.98 ± 4.42	26.31 ± 5.71	26.40 ± 3.75	28.57 ± 7.80	1.163	>0.05
DBIL (μmol/L)	4.86 ± 3.51	5.49 ± 4.62	5.07 ± 4.33	8.48 ± 10.44	1.993	>0.05
ALT (IU/L)	55.45 ± 62.87	70.41 ± 78.40	81.89 ± 100.71	119.18 ± 246.71	2.008	>0.05
AST (IU/L)	40.91 ± 50.84	41.74 ± 29.78	59.73 ± 57.88	92.00 ± 186.62	62.432	<0.05
ALP (IU/L)	74.82 ± 27.74	80.14 ± 27.82	83.11 ± 29.07	110.94 ± 67.28	5.398	<0.05
GGT (IU/L)	38.74 ± 55.33	38.02 ± 32.99	57.63 ± 79.03	84.56 ± 63.62	3.915	>0.05
PLT (×10 ⁹ /L)	179.22 ± 59.60	156.28 ± 52.84	129.70 ± 43.37	138.11 ± 32.70	6.790	<0.05
PT%	90.25 ± 11.86	85.24 ± 16.24	83.03 ± 13.28	75.93 ± 12.41	88.821	<0.05

表2 不同分期诊断界值

项目	诊断界值 (kPa)	灵敏度	特异度	AUC	P 值
S2	6.00	0.921	0.866	0.952	<0.05
S3	9.75	1.000	0.895	0.962	<0.05
S4	14.20	0.889	0.902	0.958	<0.05
转氨酶升高 S1 ~ S2 期	6.25	0.973	0.808	0.946	<0.05
转氨酶升高 S3 ~ S4 期	15.30	0.917	0.865	0.956	<0.05

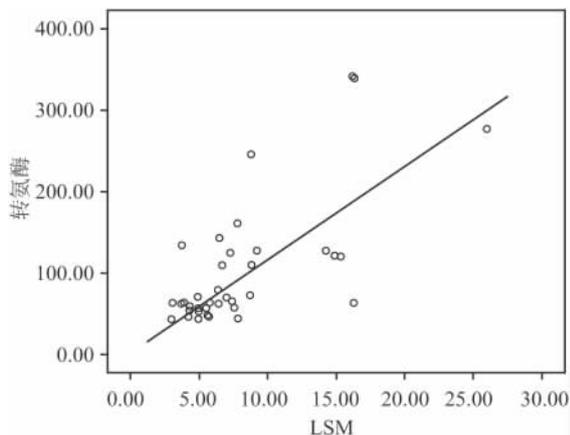


图3 LSM 与转氨酶相关性分析

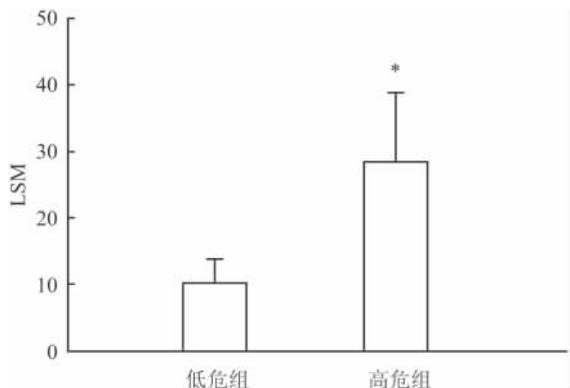


图4 转氨酶升高组低危组及高危组 LSM 比较
与低危组比较: * P < 0.05

3 讨论

慢性肝病肝纤维化程度的评估是判断肝病病情、选择治疗方案、评价疗效及随访的关节环节。寻找无创性诊断肝纤维化的诊断方法是临床的迫切需求。FibroScan 是建立在超声基础上,通过检测肝脏瞬时弹性图谱来反应 LSM,评估肝脏纤维化的程度并进行定量分级,是一种新型、可重复应用的快速无创技术^[7]。多项研究^[8-9]证实,FibroScan 所反映出的肝脏纤维化与肝穿病理结果一致性良好、准确性高,此外,FibroScan 还可以应用于评估抗肝纤维化治疗的疗效。Pang^[10]分析了 2 052 例肝病患者的 FibroScan 检测值并追踪其预后,提示 FibroScan 检测

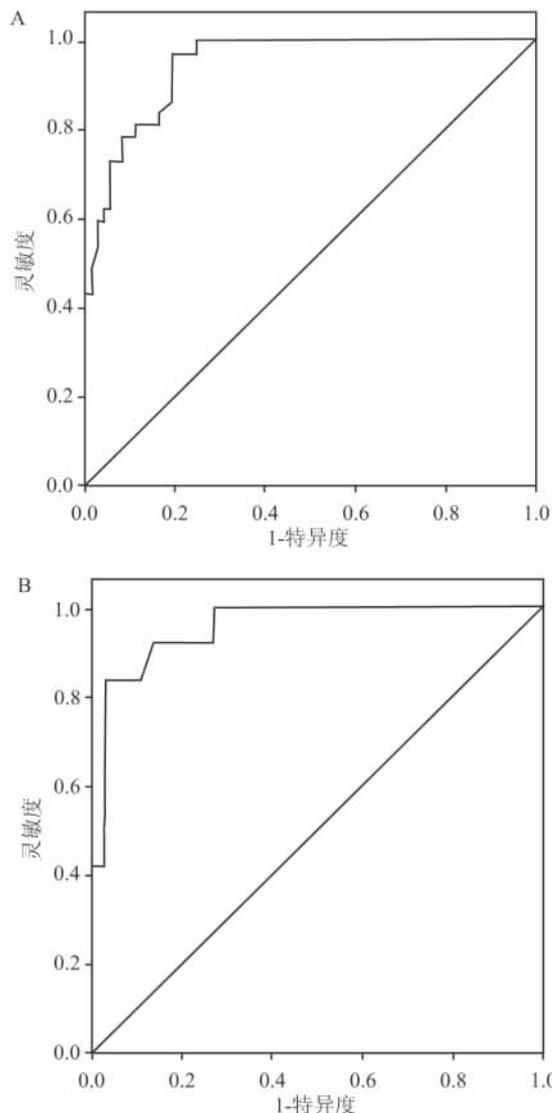


图5 转氨酶升高组 ROC 曲线
A:转氨酶升高组 S1 ~ S2 期;B:转氨酶升高组 S3 ~ S4 期

值能预测 CHB 患者预后及指导治疗。

本研究证实,与肝脏穿刺病理结果相比较,S1 ~ S4 各组 LSM 值差异有统计学意义;应用 ROC 曲线分析,AUC 均大于 0.95,提示 FibroScan 在诊断肝脏纤维化准确性高。其中 S2 期诊断界值 6.00 kPa,灵敏度 0.921,对早期诊断肝纤维化有一定意义。临床中,LSM < 6 kPa 可避免肝脏穿刺活检。

研究^[11]表明,FibroScan 受很多因素的影响,如 BMI、肝功能异常等。本研究证实,AST、ALT、ALP 升高能使 LSM 测量值升高。将 S1、S2 分成低危组,S3、S4 分成高危组,差异有统计学意义。进而应用 ROC 曲线分析,低危组及高危组界值分别为 6.25、15.3 kPa,与转氨酶正常组相比,诊断界值上调,特异性降低,提示转氨酶对 LSM 值影响大。

2013年《瞬时弹性成像技术诊断肝纤维化专家意见》^[12]指出,对于ALT正常的患者,LSM < 6.0 kPa可定期随访,LSM 6~9 kPa必要时肝脏穿刺,LSM > 9 kPa启动抗病毒治疗。临床中肝纤维化病理分期≥S2期即开始治疗。本研究显示,S2期诊断界值为6 kPa,但是特异性不高,而以LSM为8.35 kPa为诊断界值时,特异度能达到100%,因此,对于ALT正常的患者启动抗病毒治疗的起点应当适当下调。

而对于ALT异常的患者,《专家意见》提出LSM < 7.4 kPa定期随访,LSM为7.4~9.4 kPa必要时肝穿,LSM > 9.4 kPa开始抗病毒治疗。本研究中,转氨酶升高时,S1期与S2期LSM值差异无统计学意义,提示转氨酶升高情况下,FibroScan不能区分S1、S2期,此时明确诊断有赖于肝脏穿刺活检。

双变量分析提示转氨酶升高与LSM值呈正相关性,以S1期为例分析转氨酶升高程度的影响,转氨酶升高2倍以内及升高2倍以上LSM值差异有统计学意义。《专家意见》中>9.4 kPa开始抗病毒治疗,未能排除S1期的可能,仍需进一步研究。因此,对于转氨酶异常的患者,应当视其转氨酶升高的程度,制定对应的LSM参考范围,确诊仍然依赖于肝脏穿刺活检。本研究由于病例数量的限制,未能给出相应的LSM参考范围。

综上所述,FibroScan是一种无创、客观、易操作、定量检测肝脏纤维化的检测方法。本研究显示,与肝脏穿刺结果相比,FibroScan诊断肝纤维化的准确性高,适用于临床应用。AST、ALP、PLT、PT%对LSM值有影响,尤其是转氨酶异常。《瞬时弹性成像技术诊断肝纤维化专家意见》关于CHB患者分级及处理,尤其是转氨酶异常的患者,仍有待进一步完善。

参考文献

- [1] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学会.慢性乙型肝炎防治指南[J].中华肝脏病杂志,2011,16:2-16.
- [2] 袁利超,邵金华,郝美娜,等.肝脏硬度测定仪FibroTouch与FibroScan和肝脏病理分期的相关性[J].中华肝脏病杂志,2014,22(6):425-9.
- [3] Kim B K, Fung J, Yuen M F, et al. Clinical application of liver stiffness measurement using transient elastography in chronic liver disease from longitudinal perspectives[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(12):1890-900.
- [4] Sebastiani G, Ghali P, Wong P, et al. Physicians' practices for diagnosing liver fibrosis in chronic liver diseases: a nationwide, Canadian survey[J]. Can J Gastroenterol Hepatol, 2014, 28(1):23-30.
- [5] Jung K S, Kim S U. Clinical applications of transient elastography[J]. Clin Mol Hepatol, 2012, 18(2):163-73.
- [6] Wong G L. Transient elastography: Kill two birds with one stone? [J]. World J Hepatol, 2013, 5(5):264-74.
- [7] Huber A, Ebner L, Montani M, et al. Computed tomography findings in liver fibrosis and cirrhosis[J]. Swiss Med Wkly, 2014, 144:w13923.
- [8] Wong G L. Update of liver fibrosis and steatosis with transient elastography (Fibroscan) [J]. Gastroenterol Rep (Oxf), 2013, 1(1):19-26.
- [9] Kemp W, Roberts S. FibroScan® and transient elastography[J]. Aust Fam Physician, 2013, 42(7):468-71.
- [10] Pang J X, Zimmer S, Niu S, et al. Liver stiffness by transient elastography predicts liver-related complications and mortality in patients with chronic liver disease[J]. PLoS One, 2014, 9(4):e95776.
- [11] Pang J X, Pradhan F, Zimmer S, et al. The feasibility and reliability of transient elastography using Fibrosan®: a practice audit of 2335 examinations[J]. Can J Gastroenterol Hepatol, 2014, 28(3):143-9.
- [12] 庄辉,侯金林,贾继东,等.瞬时弹性成像技术诊断肝纤维化专家意见[J].中华肝脏病杂志,2013,21(6):420-24.

Evaluation of FibroScan in the diagnosis of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B

Ye Zi, Cheng Jun, Chen Guosheng, et al

(Dept of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Objective To evaluate the clinical value of FibroScan in the diagnosis of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B (CHB). **Methods** A total of 185 patients diagnosed with CHB based on pathological examinations were collected, while other biochemical markers were determined as well. Besides, FibroScan was used for all patients to detect liver stiffness measurement (LSM). The receive operating characteristic (ROC) curve was used

溃疡性结肠炎患者粪便中 Cal、MMP-9、MPO 水平检测的临床研究

朱玉^{1,2}, 赵孝文¹, 丁浩¹, 刘晓昌¹, 梅俏¹, 许建明¹

摘要 目的 探讨溃疡性结肠炎(UC)患者粪便中钙卫蛋白(Cal)、基质金属蛋白酶9(MMP-9)、髓过氧化物酶(MPO)水平检测的临床意义。方法 选择UC患者和正常对照者各50例,测定UC患者和正常对照者粪便中Cal、MMP-9、MPO水平。结果 UC活动期患者粪便中Cal、MMP-9、MPO水平显著高于缓解期患者和正常对照者,UC患者活动期轻中重度各组粪便中Cal、MMP-9、MPO水平比较差异有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$);UC患者粪便中Cal、MMP-9、MPO水平与DAI评分显著相关($P < 0.05$)。结论 粪便中Cal、MMP-9、MPO水平可作为UC患者疾病活动性评估的指标。

关键词 钙卫蛋白;基质金属蛋白酶9;髓过氧化物酶;粪便;溃疡性结肠炎

中图分类号 R 574.1

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2015)06-0847-04

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一类慢性特发性肠道炎症性疾病,准确评估UC的活动性有助于制定正确的治疗方案。目前评估肠道炎症最可靠的方法仍是内镜活组织检查,其有侵入性,患者依从性较差;因此需要探讨简单和客观评估肠道炎

症的方法。研究^[1]显示,粪便中炎症标志物可用于UC活动性的判断。UC患者肠道炎症过程中伴随大量中性粒细胞浸润。钙卫蛋白(calprotectin, Cal)来源于中性粒细胞,粪便中Cal水平可以判断UC患者疾病活动性和预测复发^[2]。基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase 9, MMP-9)主要由结肠上皮细胞和中性粒细胞释放,研究^[3]显示结肠炎症区域周围及中性粒细胞表面MMP-9高表达,可能参与结肠炎的上皮损伤过程。髓过氧化物酶(myelo-peroxidase, MPO)在中性粒细胞嗜天青颗粒中表达,研究^[4]显示在日常监测UC患者病情方面,粪便MPO水平检测能够成为内镜和组织学检查的客观补充。该研究拟通过检测活动期不同程度UC患者粪便中Cal、MMP-9、MPO水平,探讨粪便中Cal、MMP-9、MPO水平检测作为UC患者疾病活动性评估的临床意义。

1 材料与方法

1.1 病例资料 选择临床确诊的50例UC住院患者为UC组,其中男33例,女17例,年龄15~73(40.42 ± 14.81)岁。诊断标准依据2012年我国炎症性肠病诊断共识意见^[5]。UC临床严重程度分级依据Troulove and Witts标准,疾病活动性依据Mayo评分标准计算DAI,分为缓解期3例和活动期47例,其中轻度21例,中度23例,重度3例。选择经体检均正常,近1个月无胃肠道症状的50例正常人

2015-04-29 接收

基金项目:安徽省自然科学基金(编号:1308085MH146);杨森科学研究委员会中国分会研究基金(编号:2012JRCC消化02)

作者单位:¹安徽医科大学第一附属医院消化内科,合肥 230022

²蚌埠医学院第一附属医院消化内科,蚌埠 233004

作者简介:朱玉,女,主治医师,硕士研究生;

梅俏,男,副教授,副主任医师,硕士生导师,责任作者,

E-mail:meiqiao@hotmail.com

to analyze the accuracy of FibroScan in the diagnosis of liver fibrosis in CHB patients. The relationships of LSM and biochemical markers were also analyzed. **Results** Compared with pathological examinations, FibroScan value was closely related with liver fibrosis ($P < 0.05$). One-way ANOVA analysis indicated that AST, ALP, PLT and PT% were related with LSM value. ROC curve indicated the AUCs were all above 0.95 for CHB patients with liver fibrosis stages S2 ~ S4 and the cut-off values were 6.0, 9.75 and 14.2 kPa, respectively. Bivariate analysis indicated LSM value was related to up-regulated transaminase ($P < 0.05$). ROC curve revealed the cut-off values of stage S1 ~ S2 was 6.25 and 15.3 kPa for stage S3 ~ S4 in CHB patients with transaminase abnormality. **Conclusion** FibroScan is valuable for the diagnosis of liver fibrosis in CHB patients, but limited by transaminase abnormality.

Key words FibroScan, liver fibrosis, chronic hepatitis B