

慢性肝病肝脏储备功能与肝纤维化的关系

彭虹, 罗新华, 刘天昭

■背景资料

肝纤维化是各种慢性肝病的共同病理途径, 肝纤维化可引起肝脏功能不同程度的受损, 肝脏储备功能反映肝脏潜在的功能状况, 探讨二者的关系将为评价慢性肝病患者的疾病现状及预后提供新的途径。

彭虹, 罗新华, 刘天昭, 贵州人民医院感染科 贵州省贵阳市550002

贵州省高层次人才科研条件特助经费基金资助项目, No. TZJF-2008-15

作者贡献分布: 彭虹与罗新华对此文所作贡献均等; 此课题由彭虹与罗新华设计; 研究过程由彭虹与刘天昭操作完成; 本论文写作由彭虹与罗新华完成。

通讯作者: 罗新华, 主任医师, 550002, 贵州省贵阳市中山东路83号, 贵州人民医院感染科. luoxh09@163.com

收稿日期: 2010-12-04 修回日期: 2011-02-10

接受日期: 2011-02-15 在线出版日期: 2011-03-08

Correlation between liver functional reserve and hepatic fibrosis in patients with chronic liver disease

Hong Peng, Xin-Hua Luo, Tian-Zhao Liu

Hong Peng, Xin-Hua Luo, Tian-Zhao Liu, Department of Infectious Diseases, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang 550002, Guizhou Province, China

Supported by: the Special Scientific Research Facilities Fund for High-level Talents in Guizhou Province, No. TZJF-2008-15

Correspondence to: Xin-Hua Luo, Department of Infectious Diseases, Guizhou Provincial People's Hospital, 83 East Zhongshan Road, Guiyang 550002, Guizhou Province, China. luoxh09@163.com

Received: 2010-12-04 Revised: 2011-02-10

Accepted: 2011-02-15 Published online: 2011-03-08

Abstract

AIM: To investigate the correlation between liver functional reserve and hepatic fibrosis in patients with chronic liver disease.

METHODS: Sixty patients with chronic HBV infection were divided into two groups: patients with chronic hepatitis B and those with compensated cirrhosis. Indocyanine green (ICG) excretion test [plasma clearance (K) and retention rate at 15 min (R_{15})] was conducted with the Pulse Dye Densitograph Analyzer (DDG). The degree of liver fibrosis was determined by FibroScan.

RESULTS: With the increase in the degree of liver fibrosis, K values decreased (184.786 ± 69.34 vs 93.826 ± 51.50 , $t = 5.216$, $P < 0.01$) and R_{15} values increased ($9.536\% \pm 8.823\%$ vs $30.304\% \pm 20.24\%$, $t = 4.576$, $P < 0.01$). A negative cor-

relation was noted between K values and liver fibrosis scores ($r = -0.712$), while a positive correlation was observed between R_{15} values and liver fibrosis scores ($r = 0.794$).

CONCLUSION: Liver functional reserve decreases with the aggravation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease.

Key Words: Liver functional reserve; Chronic hepatitis B; Hepatic fibrosis

Peng H, Luo XH, Liu TZ. Correlation between liver functional reserve and hepatic fibrosis in patients with chronic liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(7): 754-757

摘要

目的: 研究慢性乙型肝炎及乙肝肝硬化患者的肝脏储备功能及肝纤维化, 进一步探讨肝脏储备功能与肝纤维化之间的关系。

方法: 60例慢性乙型肝炎病毒感染患者, 分为慢性乙型肝炎及乙肝肝硬化代偿期两组, 利用脉冲式色素浓度图像分析仪(DDG)行吲哚菁绿(ICG)排泄试验, 监测ICG血浆清除率(K)和15 min滞留率(R_{15}); 同时利用Fibroscan进行肝硬度值(F)检测对肝纤维化情况进行定量。

结果: 随肝组织纤维化程度增加, ICG血浆K值(184.786 ± 69.34 vs 93.826 ± 51.50 , $t = 5.216$, $P < 0.01$), R_{15} 增加($9.536\% \pm 8.823\%$ vs $30.304\% \pm 20.24\%$, $t = 4.576$, $P < 0.01$), 提示肝脏储备功能下降, 各组差异有显著性; 肝脏储备功能与肝硬度值之间有显著的相关性, K值与肝硬度值呈明显负相关($r = -0.712$, $F = 50.367$, $P < 0.01$); 而 R_{15} 与肝硬度值则成明显正相关($r = 0.794$, $F = 83.393$, $P < 0.01$)。

结论: 肝脏储备功能随着肝纤维化程度递增而降低。

关键词: 肝脏储备功能; 慢性乙型肝炎; 肝纤维化

彭虹, 罗新华, 刘天昭. 慢性肝病肝脏储备功能与肝纤维化的关系. *世界华人消化杂志* 2011; 19(7): 754-757

■同行评议者

李华, 副教授, 中山大学附属第三医院肝脏外科

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/754.asp>

0 引言

正确评估慢性肝病的肝功能储备状态对患者的疾病现状及远期预后有很高的判断价值^[1,2], 尤其在外科肝叶切除患者进行术前评估中更为重要^[3,4]。在我国, HBV感染是造成慢性肝病的主要原因。慢性肝病时肝脏组织因为长期慢性炎症导致原有支架结构塌陷、正常解剖结构受损, 可出现不同程度肝纤维化、甚至肝硬化, 是影响肝脏正常功能、肝脏储备功能受损的一个重要原因。由于目前肝纤维化程度难以进行量化检测, 所以慢性肝病肝纤维化与其肝功能储备状况之间的相关性研究国内外鲜见报道。本文利用脉冲式色素浓度图像分析仪(DDG)行吲哚氰绿(indocyanine green, ICG)排泄试验, 检测患者血浆清除率(K)和15 min滞留率(R₁₅), 同时利用FibroScan对肝组织硬度进行定量检测, 进一步了解二者之间的关系。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2010-01/2010-10在贵州人民医院感染科住院的慢性肝病患者60例, 男37例, 女23例, 平均年龄41±7.5岁。其中慢性乙型肝炎32例, 乙型肝炎肝硬化代偿期28例, 诊断符合2010年乙肝防治指南的诊断标准^[5]。肝硬化失代偿期、肝功能衰竭不纳入研究。脉冲式色素浓度图像分析仪(Pulse Dye Densitograph Analyzer, DDG)(日本光电工业株式会社生产); 注射用ICG试剂(25 mg/瓶)(辽宁丹东医创药业有限责任公司生产); FibroScan仪(法国Echosens公司生产)。

1.2 方法

1.2.1 ICG排泄试验: 取患者空腹外周静脉血测定Hb(g/dL)值, 同时测量患者的身高(cm)及体质量(kg), 将上述指标输入DDG分析仪。按0.5 mg/kg计算ICG给药量; 用灭菌用水配制ICG溶液(5 mg/dL), 在安静状态下, 患者空腹平卧于床上, 将DDG检测仪的感光探头连接在患者的鼻翼处, 将配制好的ICG溶液在5-10 s内从一侧肘正中静脉均匀快速注入, 6 min后系统会测出ICG K值和ICG R₁₅。

1.2.2 肝硬度检测: 患者取仰卧位, 右臂尽量伸展, 探头位置选择在右腋中线与腋前线间的7-9肋间隙, 探头与皮肤表面垂直, 根据Fibroscan仪显示的TM、A模式超声影像确定检查位置正确后进行测量, 每个患者进行10次有效测量, 取中位数

作为最终结果, 以弹性值(kPa)表示。检查区域要求肝脏有足够厚度, 没有大血管结构, 远离肝脏边缘, 通常与肝穿刺活检的位置相同。操作成功率<60%或偏差>中位数1/3视为检查无效。

统计学处理 数据分析采用SPSS统计学软件13.0版, 计量资料以mean±SD表示, 两组间均数比较用t检验, 指标间的相关性用相关分析法。

2 结果

2.1 各组K、R₁₅、肝硬度值的变化 两组患者随肝组织纤维化程度增加, ICG K减少($t = 5.216$, $P < 0.01$), R₁₅增加($t = 4.576$, $P < 0.01$), 各组差异有显著性(表1)。

2.2 K、R₁₅与肝硬度值之间的相关性 60例患者中K值、R₁₅与肝硬度值之间有显著的相关性, K值与肝硬度值呈明显负相关($r = -0.712$; $F = 50.367$, $P < 0.01$); 而R₁₅与肝硬度值则成明显正相关($r = 0.794$; $F = 83.393$, $P < 0.01$)。

3 讨论

肝脏储备功能反映肝脏潜在的功能状况, 是所有正常肝细胞功能的总和。ICG是一种对人体无毒的深蓝色红外感光的水溶性染料, 注入血管后迅速与血浆白蛋白结合, 分布至全身血管后, 高选择性的被肝细胞摄取。其在肝内不与谷胱甘肽结合, 直接以游离形式由胆汁排出, 无肝肠循环, 其排泄的快慢取决于肝细胞的功能及肝细胞受体的量, 故可用ICG R₁₅评价肝脏的储备功能。Fan等认为其是评估肝脏储备功能最准确的指标, 可以预测严重肝病患者的远期生存情况^[6,7]。赵敬敬等^[8]通过对肝硬化、肝癌患者ICG R₁₅及常规肝功能的对比监测发现, ICG R₁₅与常规肝功能指标存在良好相关性, 且明显优于后者, 对慢性肝病患者的预后判断及筛选肝脏手术患者具有重要的价值。

慢性肝病肝纤维化程度的判断一直依赖于肝活检, 其分级是一种较为粗略的非定量的分级方式。为了解肝组织纤维化与肝脏储备功能之间的相互关系, 曾有学者^[9]采用CT进行纤维化程度分级, 结果显示该分级与肝储备功能之间有较好相关性。Yachida等^[10]通过测定血清透明质酸含量, 了解肝纤维化与肝储备功能之间的关系, 发现透明质酸水平可以作为判断肝储备功能的辅助指标。以上研究初步揭示肝纤维化程度与肝储备功能相关, 但较为遗憾的是上述反映肝纤维化的指标均不能对肝纤维化程度

■ 相关报道

Yachida通过测定血清透明质酸(HA)含量, 发现HA水平与肝储备功能密切相关。Ding的回顾性分析发现ICG R₁₅>20%, 肝纤维化程度大于F3/F4的患者术后易于发生肝功能衰竭。

■同行评价

本文对于临床肝硬化患者的术前评估肝脏储备功能具有一定的推广应用价值。

表 1 各组患者K、R₁₅、肝硬度值的变化 (mean ± SD)

分组	n	K	R ₁₅ (%)	肝硬度值
慢性肝炎	32	184.786 ± 69.34	9.536 ± 8.823	11.471 ± 7.13
肝硬化代偿期	28	93.826 ± 51.50 ^b	30.304 ± 20.24 ^b	33.174 ± 18.53 ^b

^bP<0.01 vs 慢性肝炎组。

进行精确区分。近年,随着肝纤维化无创诊断技术的发展,根据超声原理研制的瞬时弹性测定仪(Fibroscan仪)可对肝组织硬度进行定量检测,从而较为准确地了解肝纤维化程度,是肝纤维化无创检测技术中的一大突破^[11],其已经在国内外广泛用于丙型肝炎的相关诊断及治疗随访。Fibroscan仪检测慢性肝病肝纤维化程度与病理检查结果有较高的吻合性^[12,13],近来,关于慢性乙肝患者Fibroscan检测的研究亦发现其能较好的反映肝组织纤维化情况^[14-16]。本研究通过对60例慢性HBV感染者进行Fibroscan检测我们发现,随肝纤维化程度增加,慢性肝病患者ICG K值减少, R₁₅增加,即肝储备功能下降。其原因考虑主要由于肝脏纤维组织增生及肝细胞再生结节形成后导致门静脉系统的血流阻力增加,肝脏有效血流量下降,清除异物的能力随之下降。Ding等^[17]通过对1 000例进行肝叶切除的肝癌患者的回顾性分析发现ICG R₁₅>20%,肝纤维化程度大于F3/F4的患者术后易于发生肝功能衰竭,也提示肝脏储备功能与肝纤维化程度之间的某种联系。我们的研究结果显示K值与肝硬度值呈明显负相关;而R₁₅与肝硬度值则成明显正相关,提示慢性肝病纤维化程度的判断有助于预测其储备功能。由于肝硬度瞬时弹性检测是一种无创、可重复、方便、快捷的肝纤维化检查手段,其有望成为判断肝脏储备功能的一种新的辅助指标。

4 参考文献

- Sheng QS, Lang R, He Q, Yang YJ, Zhao DF, Chen DZ. Indocyanine green clearance test and model for end-stage liver disease score of patients with liver cirrhosis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2009; 8: 46-49
- Zipprich A, Kuss O, Rogowski S, Kleber G, Lotterer E, Seufferlein T, Fleig WE, Dollinger MM. Incorporating indocyanine green clearance into the Model for End Stage Liver Disease (MELD-ICG) improves prognostic accuracy in intermediate to advanced cirrhosis. *Gut* 2010; 59: 963-968
- Lee CF, Yu MC, Kuo LM, Chan KM, Jan YY, Chen MF, Lee WC. Using indocyanine green test to avoid post-hepatectomy liver dysfunction. *Chang Gung*

Med J 2007; 30: 333-338

- Du ZG, Li B, Feng X, Yin J, Yan LN, Wen TF, Zeng Y. [Combined indocyanine green test and standard remnant liver volume to predict post-hepatectomy hepatic insufficiency for the patients with hepatocellular carcinoma]. *Zhonghua Waike Zazhi* 2010; 48: 189-192
- 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南. *中华肝脏病杂志* 2011; 19: 13-24
- Fan ST. Methods and related drawbacks in the estimation of surgical risks in cirrhotic patients undergoing hepatectomy. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 17-20
- Fazakas J, Mándli T, Ther G, Arkossy M, Pap S, Füle B, Németh E, Tóth S, Járny J. Evaluation of liver function for hepatic resection. *Transplant Proc* 2006; 38: 798-800
- 赵敬敬, 孟凡坤, 李娟, 何玉兰, 侯维, 卢实春, 于红卫, 赵娟, 刘钊, 李宁, 孟庆华. PDD法吲哚菁绿滞留试验评估肝硬化与肝癌肝功能的临床意义. *中华普通外科杂志* 2009; 24: 413-415
- Tu R, Xia LP, Yu AL, Wu L. Assessment of hepatic functional reserve by cirrhosis grading and liver volume measurement using CT. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 3956-3961
- Yachida S, Wakabayashi H, Okano K, Suzuki Y. Prediction of posthepatectomy hepatic functional reserve by serum hyaluronate. *Br J Surg* 2009; 96: 501-508
- Vergniol J, de Lédinghen V. [Transient elastography (FibroScan): a new tool in hepatology]. *Presse Med* 2009; 38: 1516-1525
- Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, Castéra L, Le Bail B, Adhoute X, Bertet J, Couzigou P, de Lédinghen V. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut* 2006; 55: 403-408
- Jung MK, Cho HJ, Lee HC, Park KS, Seo EH, Jeon SW, Cho CM, Tak WY, Kim SK, Choi YH, Kweon YO. [Comparison of transient elastography and hepatic fibrosis assessed by histology in chronic liver disease]. *Korean J Gastroenterol* 2008; 51: 241-247
- Sporea I, Sirli R, Deleanu A, Tudora A, Popescu A, Curescu M, Bota S. Liver stiffness measurements in patients with HBV vs HCV chronic hepatitis: a comparative study. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 4832-4837
- Bonnard P, Sombié R, Lescure FX, Bougouma A, Guiard-Schmid JB, Poynard T, Calès P, Housset C, Callard P, Le Pendevén C, Drabo J, Carrat F, Pialoux G. Comparison of elastography, serum marker scores, and histology for the assessment of liver fibrosis in hepatitis B virus (HBV)-infected patients in Burkina Faso. *Am J Trop Med Hyg* 2010; 82:

- 454-458
- 16 Marcellin P, Ziol M, Bedossa P, Douvin C, Poupon R, de Lédinghen V, Beaugrand M. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2009; 29: 242-247
- 17 Ding YT, Jiang CP, Qiu YD, Wu YF, Zhou JX, Liu RQ. [The prevention and treatment of post-resectional live failure for hepatocellular carcinoma]. *Zhonghua WaiKe Zazhi* 2010; 48: 173-176

编辑 曹丽鸥 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), 国内统一刊号CN 14-1260/R, Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology], 是一本由来自国内23个省、市、自治区、特别行政区的496位胃肠病学和肝病专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价。

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术。

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。