

慢性乙型肝炎湿热蕴结证和肝郁脾虚证患者肝纤维化FibroScan测定与肝组织病理学诊断的比较

蒋开平, 李建鸿, 胡洪涛, 任健, 邱腾宇, 黄清华, 毛荣军

■背景资料

基于肝脏瞬时弹性成像技术的FibroScan, 可通过检测肝脏硬度值判断肝纤维化, 代表了肝纤维化无创诊断技术的新高度。将FibroScan前沿新技术引入慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)中医诊疗领域, 动态跟踪中医中药对CHB肝纤维化发生、发展或逆转的干预作用, 具有重要临床意义。

蒋开平, 李建鸿, 胡洪涛, 任健, 邱腾宇, 黄清华, 毛荣军, 广州中医药大学附属佛山中医院肝病科 广东省佛山市 528000 蒋开平, 教授, 主任医师, 主要从事中西医结合治疗肝病的临床研究。

作者贡献分布: 此课题由蒋开平设计; 研究病例入组由蒋开平、李建鸿及胡洪涛完成; 研究资料汇集、数据整理由任健与邱腾宇完成; FibroScan测定由黄清华完成; 肝组织病理学诊断由毛荣军完成; 统计学处理及论文写作由蒋开平完成。

通讯作者: 蒋开平, 教授, 主任医师, 528000, 广东佛山市禅城区亲仁路6号, 广州中医药大学附属佛山中医院肝病科, jkpingfs@126.com 电话: 0757-83062073

收稿日期: 2014-04-25 修回日期: 2014-05-19

接受日期: 2014-05-29 在线出版日期: 2014-07-08

FibroScan vs hepatic histopathology for diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis B patients with liver stagnation and spleen deficiency syndrome or damp and heat accumulation syndrome

Kai-Ping Jiang, Jian-Hong Li, Hong-Tao Hu, Jian Ren, Teng-Yu Qiu, Qing-Hua Huang, Rong-Jun Mao

Kai-Ping Jiang, Jian-Hong Li, Hong-Tao Hu, Jian Ren, Teng-Yu Qiu, Qing-Hua Huang, Rong-Jun Mao, Department of Hepatology, Foshan Hospital of TCM, the Affiliated Hospital of Guangzhou University of TCM, Foshan 528000, Guangdong Province, China

Correspondence to: Kai-Ping Jiang, Professor, Chief Physician, Department of Hepatology, Foshan Hospital of TCM, the Affiliated Hospital of Guangzhou University of TCM, 6 Qiren Road, Chancheng District, Foshan 528000, Guangdong Province, China. jkpingfs@126.com

Received: 2014-04-25 Revised: 2014-05-19

Accepted: 2014-05-29 Published online: 2014-07-08

Abstract

AIM: To assess the application of FibroScan, a new non-invasive diagnostic technique, in the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis B (CHB) patients with liver stagnation and spleen deficiency syndrome or damp and heat accumulation syndrome.

METHODS: According to the clinical diagnosis of CHB and the TCM diagnostic criteria, we

selected 180 CHB patients with damp and heat accumulation syndrome and 159 CHB patients with liver stagnation and spleen deficiency syndrome. The liver fibrosis stage was assessed by the liver stiffness measurement (LSM) evaluated by FibroScan, and the pathological diagnosis of liver fibrosis was determined using the META-VIR scoring system.

RESULTS: The total incidence rates of liver fibrosis exceeding F2 diagnosed by pathology in CHB patients with liver stagnation and spleen deficiency syndrome and those with damp and heat accumulation syndrome were 65.56% and 62.89%, with no significant difference ($P > 0.05$). The incidence rate of F4 liver fibrosis in CHB patients with damp and heat accumulation syndrome was 25.56%, which was significantly higher than that in patients with liver stagnation and spleen deficiency syndrome (16.35%) ($\chi^2 = 4.2748, P < 0.05$). The incidence rate of F4 liver fibrosis determined by FibroScan in CHB patients with damp and heat accumulation syndrome was 15%, which was significantly higher than that in patients with liver stagnation and spleen deficiency syndrome (5.67%) ($\chi^2 = 7.7586, P < 0.01$). Based on the "gold standard" diagnosis by hepatic histopathology, the total accuracy rates for diagnosis of liver fibrosis from $\geq F2$ to F4 by FibroScan in CHB patients with liver stagnation and spleen deficiency syndrome and those with damp and heat accumulation syndrome were 75.42% and 66%, respectively, with no significant difference ($P > 0.05$). The accuracy rate for diagnosis of liver fibrosis $\geq F2$ by FibroScan in CHB patients with damp and heat accumulation syndrome was significantly higher than that in patients with liver stagnation and spleen deficiency syndrome (84.85% vs 63.04%, $\chi^2 = 4.5396, P < 0.05$), while the accuracy rate for liver fibrosis $\geq F3$ or F4 was similar between the two groups ($P > 0.05$).

CONCLUSION: There is a high incidence rate of liver fibrosis in CHB patients with liver stagnation and spleen deficiency syndrome or damp

■同行评议者

刘绍能, 主任医师, 中国中医科学院广安门医院消化科

and heat accumulation syndrome. CHB patients with damp and heat accumulation syndrome are more susceptible to F4 liver fibrosis (cirrhosis). FibroScan can be used for non-invasive diagnosis of liver fibrosis in CHB patients with liver stagnation and spleen deficiency syndrome or damp and heat accumulation syndrome, especially for the initial stage of liver fibrosis in CHB patients with damp and heat accumulation syndrome.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chronic hepatitis B; Damp and heat accumulation syndrome; Liver stagnation and spleen deficiency syndrome; Liver fibrosis; FibroScan; Hepatic histopathology

Jiang KP, Li JH, Hu HT, Ren J, Qiu TY, Huang QH, Mao RJ. FibroScan vs hepatic histopathology for diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis B patients with liver stagnation and spleen deficiency syndrome or damp and heat accumulation syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(19): 2768-2773 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2768.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i19.2768>

摘要

目的: 探讨Fibroscan在慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)湿热蕴结证和肝郁脾虚证患者肝纤维化无创诊断中的应用前景。

方法: 按照CHB临床诊断依据及中医证候诊断标准, 选择CHB湿热蕴结证患者180例、肝郁脾虚证患者159例。根据FibroScan硬度值(liver stiffness measurement, LSM)范围, 判定肝纤维化程度; 肝组织纤维化病理学诊断, 采用METAVIR评分系统确定纤维化分期; 统计学分析采用 t 检验、 χ^2 检验。

结果: 在肝组织病理学诊断中, CHB湿热蕴结证和肝郁脾虚证患者F2以上肝纤维化总发生率分别为65.56%、62.89%, 差异无统计学意义($P>0.05$); CHB湿热蕴结证患者肝组织纤维化F4(肝硬化)发生率为25.56%, 高于CHB肝郁脾虚证患者(16.35%), 差异有统计学意义($\chi^2 = 4.2748, P<0.05$)。在FibroScan测定中, CHB湿热蕴结证患者肝纤维化F4(肝硬化)发生率为15%, 明显高于CHB肝郁脾虚证患者(5.67%), 差异有统计学意义($\chi^2 = 7.7586, P<0.01$)。以肝组织病理学诊断为“金标准”, 则FibroScan诊断CHB湿热蕴结证和肝郁脾虚证患者 \geq F2-F4肝纤维化的总准确率分别为75.42%、66%, 差异无统计学意义($P>0.05$); 诊断CHB

湿热蕴结证患者 \geq F2肝纤维化的准确率(84.85%)高于CHB肝郁脾虚证患者(63.04%), 差异有统计学意义($\chi^2 = 4.5396, P<0.05$); 诊断 \geq F3、F4(肝硬化)肝纤维化的准确率, 两组患者无显著性差异($P>0.05$)。

结论: CHB湿热蕴结证和肝郁脾虚证患者肝纤维化发生率较高, 而湿热蕴结证患者更易出现F4(肝硬化), 临床须重点关注。FibroScan可用于CHB湿热蕴结证和肝郁脾虚证患者肝纤维化的无创诊断, 对湿热蕴结证患者肝纤维化进程启动阶段的监测更具有实效性。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 慢性乙型肝炎; 湿热蕴结证; 肝郁脾虚证; 肝纤维化; FibroScan; 肝组织病理学

核心提示: 慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)湿热蕴结证和肝郁脾虚证患者肝纤维化发生率较高, 湿热蕴结证患者更易出现F4(肝硬化)。FibroScan可用于CHB湿热蕴结证和肝郁脾虚证患者肝纤维化的无创诊断, 对湿热蕴结证患者肝纤维化进程启动阶段的监测更具有实效性。

蒋开平, 李建鸿, 胡洪涛, 任健, 邱腾宇, 黄清华, 毛荣军. 慢性乙型肝炎湿热蕴结证和肝郁脾虚证患者肝纤维化FibroScan测定与肝组织病理学诊断的比较. *世界华人消化杂志* 2014; 22(19): 2768-2773 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2768.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i19.2768>

0 引言

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)是我国常见的慢性传染病之一。我国现有慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染者约9300万例, 其中CHB患者约2000万例^[1], 是我国慢性肝病肝纤维化最为常见的病因。肝纤维化是CHB发生发展过程中的重要病理生理环节, 其持续进展最终可发展到肝硬化甚至肝癌, 严重危害人民健康。肝纤维化可以减轻或逆转^[2], 故早期诊断并进行有效治疗将有助于抑制肝纤维化的发展, 甚或在一定程度上逆转肝纤维化、减少肝硬化或肝癌的发生, 从而提高CHB患者的生存率和生活质量, 这对CHB的综合防治具有重要临床意义。肝活检虽仍被认为是诊断肝纤维化的“金标准”, 但这种损伤性检查具有许多不足之处, 限制了临床应用深度和广度。同时, 肝纤维化是一个损伤和修复的动态发展过程, 一次肝活检不能检测出肝纤维化发展过程^[3]。多年来, 国内外在肝纤维化的非创伤性诊断方法和评估方面, 作了大量卓

■ 研发前沿

长期以来, 中医药防治CHB肝纤维化大都聚焦于“益气活血”、“扶正化瘀”等措施。理想疗效率仍待提高。如何从CHB临床最主要、最常见的证型入手, 动态监测肝纤维化的发生、发展及中医论治的干预作用? 以肝组织病理学诊断为基准, 分析FibroScan诊断CHB湿热蕴结证和肝郁脾虚证肝纤维化的准确度, 是重要起点。

■相关报道

Han等报道, 肝纤维化是一个损伤和修复的动态发展过程, 一次肝活检不能检测出肝纤维化发展过程. 陆伦根撰文, 现阶段瞬时弹性测定还不能完全取代肝组织活检, 但在初次活检后用于随访是肯定合适的. 叶放等认为, 在慢肝肝纤维化阶段, 湿热瘀毒证是共同的基本证型.

有成效的研究工作, 如肝纤维血清学评估指标、影像学检查、多指标联合的无创诊断模型等, 虽最有一定临床实用价值, 但仍有较大局限性^[4,5]. 近年来, 基于肝脏瞬时弹性成像技术(transient elastography, TE)的FibroScan能够通过检测肝脏硬度值(liver stiffness measurement, LSM)来判断肝纤维化, 代表了肝纤维化无创诊断技术的新高度, 在我国已被批准用于临床^[6]. 中医药在CHB的诊疗特别是抗肝纤维化中发挥着重要作用, 而FibroScan新技术在中医肝病领域的应用, 尚属于起步阶段. 如何在CHB中医诊疗中引入FibroScan前沿新技术, 面临着挑战. 湿热蕴结证和肝郁脾虚证是CHB患者临床上最主要、最常见的两个证型^[7,8], 可否应用FibroScan新技术即时、动态监测该两个证型肝纤维化的发生发展及中医药治疗干预的效应, 值得期待. 为此, 我们就CHB湿热蕴结证和肝郁脾虚证患者肝纤维化FibroScan测定与肝组织病理学诊断进行了比较分析, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2013-01/2013-10我院肝病科符合CHB临床诊断依据及湿热蕴结证和肝郁脾虚证中医证候诊断标准的住院患者. 其中, CHB湿热蕴结证患者180例, CHB肝郁脾虚证患者159例. 湿热蕴结证患者中, 男性133例, 女性47例, 年龄16-57岁、平均年龄33.58岁±9.12岁; 肝郁脾虚患者中, 男性111例, 女性48例, 年龄17-62岁、平均年龄32.12岁±8.76岁. 两组患者性别构成无显著性差异($\chi^2 = 0.6959, P > 0.05$), 年龄结构无显著性差异($t = 1.4969, P > 0.05$), 具有可比性. 所有患者均于肝脏FibroScan检测后, 2 wk内行肝活检, 完成肝组织病理学检查.

1.2 方法

1.2.1 CHB临床诊断: 符合《慢性乙型肝炎防治指南(2010版)》^[1]及2012年《欧洲肝病学会(EASL)临床实践指南: 慢性乙型肝炎病毒感染管理》^[9]中的诊断依据: 既往有乙型肝炎病史或HBsAg阳性超过6 mo; 年龄18-65岁; $2 \times \text{ULN} \leq \text{ALT} \leq 10 \times \text{ULN}$, 且 $\text{TBIL} \leq 51.3 \mu\text{mol/L}$; HBV DNA阳性($\geq 2000 \text{ IU/mL}$); 肝脾超声检查未见明显异常.

1.2.2 CHB湿热蕴结证和肝郁脾虚证中医证候诊断: 符合《慢性乙型肝炎中医诊疗专家共识(2012-01)》证候诊断标准^[10]. (1)湿热蕴结证: 主症: 身目黄染, 黄色鲜明; 小便黄赤; 口干苦或口

臭; 舌苔黄腻. 次症: 脘闷, 或纳呆, 或腹胀; 恶心或呕吐; 大便秘结或黏滞不畅; 胸胁胀; 脉弦滑或滑数. 凡具备主症中2项加次症2项, 可定为本证; (2)肝郁脾虚证: 主症: 胁肋胀痛; 情绪抑郁; 纳差或食后胃脘胀满; 倦怠乏力. 次症: 口淡乏味、便溏不爽、嗝气、乳房胀痛或结块、舌质淡红、苔薄白或薄黄、脉弦缓. 凡具备主症“胁肋胀痛/情绪抑郁”任一项加“纳差或食后胃脘胀满/倦怠乏力”任一项, 加次症2项, 可定为本证.

1.2.3 病例排除: 具有下列情形之一者, 即予以排除: 同时感染艾滋病病毒、丙型肝炎病毒; 合并代谢性或自身免疫性肝病; 滥用酒精或非法药品史, 30 d内参加其他肝炎药物试验; 入选前24 wk有核苷类似物、干扰素、免疫调节剂及抗肝纤维化等用药史; 入选前12 wk有清热利湿、健脾疏肝汤药或中成药服用史; 临床确诊的肝硬化患者; $\text{ALT} \leq 2 \times \text{ULN}$ 或 $\text{ALT} \geq 10 \times \text{ULN}$ 或 $\text{TBIL} \geq 51.3 \mu\text{mol/L}$; 怀孕或哺乳期妇女; 精神病和其他严重脏器疾病者.

1.2.4 肝脏FibroScan检测: 检测仪器FibroScan[®] 502由法国Echosens公司生产, 检测方法参照FibroScan[®]用户手册, 由受过专业培训的操作者独立完成. 检测区域为右侧腋前线至腋中线第7、8、9肋间, 连续成功检测10次, 取中位值(M)为最后测定结果, 并以硬度值(kPa)表示. 有效性判定: 四分位间距(IQR)与中位值比值(IQR/M) < 30%, 操作成功率 $\geq 60\%$. 综合文献资料^[6,11,12], 根据LSM判定肝纤维化程度: F0-F1($\text{LSM} < 7.4 \text{ kPa}$), F2($7.4 \text{ kPa} \leq \text{LSM} < 9.4 \text{ kPa}$), F2-F3($9.4 \text{ kPa} \leq \text{LSM} < 12.4 \text{ kPa}$), F3-F4($12.4 \text{ kPa} \leq \text{LSM} < 17.5 \text{ kPa}$), F4($\geq 17.5 \text{ kPa}$).

1.2.5 肝组织病理学检查: 两组患者排除禁忌症后, 超声超引导下使用16 G穿刺针, 采用1 s负压法于呼气末行经皮肝穿刺活组织检查, 要求所得肝脏组织长度 $\geq 1 \text{ cm}$ 、包含 ≥ 6 个可供评价的汇管区. 肝组织标本块取出后立即用4%甲醛溶液固定, 常规石蜡包埋、连续切片备用. 肝组织病理切片由本院经验丰富的病理科医师分别进行HE染色、Masson染色、嗜银染色、网状纤维染色及阅片. 肝组织纤维化病理学诊断, 采用METAVIR评分系统确定纤维化分期^[13]: F0(无纤维化)、F1(门静脉区有纤维化但没有纤维间隔形成)、F2(少量纤维间隔形成)、F3(大量纤维间隔但没有肝硬化)、F4(肝硬化).

统计学处理 应用SPSS16.0统计软件进行分

表 1 CHB湿热蕴结证和肝郁脾虚证患者肝组织纤维化病理学诊断比较 $n(\%)$

分组	n	肝组织纤维化病理学诊断			
		F0-F1	F2	F3	F4
湿热蕴结证	180	62(34.44)	33(18.33)	39(21.67)	46(25.56) ^a
肝郁脾虚证	159	59(37.11)	37(23.27)	37(23.27)	26(16.35)
合计	339	82(29.93)	63(22.99)	53(19.34)	76(27.74)

$\chi^2 = 4.2748$, ^a $P < 0.05$ vs 肝郁脾虚证. CHB: 慢性乙型肝炎.

表 2 CHB湿热蕴结证和肝郁脾虚证患者肝纤维化FibroScan检测比较 $n(\%)$

分组	n	肝纤维化FibroScan检测				
		F0-F1	F2	F2-F3	F3-F4	F4
湿热蕴结证	180	41(22.78)	39(21.67)	51(28.33)	22(12.22)	27(15.00) ^a
肝郁脾虚证	159	48(30.19)	38(23.90)	42(26.42)	22(13.84)	9(5.67)
合计	339	91(33.21)	72(26.28)	54(19.71)	39(14.23)	18(6.57)

$\chi^2 = 7.7586$, ^a $P < 0.05$ vs 肝郁脾虚证. CHB: 慢性乙型肝炎.

表 3 CHB湿热蕴结证和肝郁脾虚证患者FibroScan诊断 $\geq F2$ 以上肝纤维化准确率分析

分组		肝纤维化分期 $n(\%)$		
		$\geq F2$	$\geq F3$	F4
湿热蕴结证	病理学诊断	33	39	46
	FibroScan检测	28/33(84.85) ^a	32/39(82.05)	29/46(63.04)
肝郁脾虚证	病理学诊断	37	37	26
	FibroScan检测	23/37(62.16)	28/37(75.67)	15/26(57.69)

$\chi^2 = 7.7586$, ^a $P < 0.05$ vs 肝郁脾虚证. CHB: 慢性乙型肝炎.

析. 计量资料以mean \pm SD表示、采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验. $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 CHB湿热蕴结证和肝郁脾虚证患者肝组织纤维化病理学诊断比较 肝组织纤维化病理学诊断显示, CHB湿热蕴结证和肝郁脾虚证患者F2以上肝纤维化总发生率分别为65.56%、62.89%, 差异无统计学意义($P > 0.05$). 其中, CHB湿热蕴结证患者肝组织纤维化F4(肝硬化)的发生率为25.56%, 高于CHB肝郁脾虚证患者(16.35%), 差异有统计学意义($\chi^2 = 4.2748$, $P < 0.05$); 肝组织纤维化F0、F1、F2、F3的发生率, 在两组患者中均无显著性差异($P > 0.05$)(表1).

2.2 CHB湿热蕴结证和肝郁脾虚证患者肝纤维化FibroScan检测比较 肝纤维化FibroScan检测显示, CHB湿热蕴结证患者FibroScan检测肝纤

维化F4(肝硬化)发生率为15%, 明显高于CHB肝郁脾虚证患者(5.67%), 差异有统计学意义($\chi^2 = 7.7586$, $P < 0.01$); 肝纤维化F0-F1、F2、F2-F3、F3-F4的出现率, 在两组患者中均无显著性差异($P > 0.05$)(表2).

2.3 CHB湿热蕴结证和肝郁脾虚证患者肝纤维化FibroScan检测与肝组织病理学诊断比较 以肝组织病理学诊断为标准, FibroScan诊断CHB湿热蕴结证和肝郁脾虚证患者 $\geq F2$ 肝纤维化的总准确率分别为75.42%、66%, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 诊断 $\geq F2$ 、F3、F4肝纤维化的准确率分别为84.85%、82.05%、63.04%和62.16%、75.67%、57.69%. 其中, 诊断CHB湿热蕴结证患者 $\geq F2$ 肝纤维化的准确率高于CHB肝郁脾虚证患者, 差异有统计学意义($\chi^2 = 4.5396$, $P < 0.05$); 诊断CHB $\geq F3$ 、F4肝纤维化的准确率, 两组患者无显著性差异($P > 0.05$)(表3).

■创新盘点

以肝组织病理学诊断为基准, 分析FibroScan诊断CHB湿热蕴结证和肝郁脾虚证肝纤维化的准确度, 重点关注CHB湿热蕴结证患者肝纤维化的发生、发展及肝硬化的形成以及FibroScan的应用价值.

■应用要点

FibroScan诊断CHB湿热蕴结证和肝郁脾虚证肝纤维化,可使60%以上患者免于肝活检;FibroScan诊断CHB湿热蕴结证患者 \geq F2肝纤维化的准确率高于肝郁脾虚证患者;诊断 \geq F3、F4(肝硬化)患者肝纤维化的准确率,肝郁脾虚证略低于湿热蕴结证。初步显示FibroScan动态监测CHB湿热蕴结证和肝郁脾虚证肝纤维化发生、发展的应用前景。

3 讨论

中医中药防治CHB肝纤维化有特色优势。长期以来,CHB肝纤维化的防治大都聚焦于重度肝纤维化或肝硬化已形成后“益气活血”、“扶正化瘀”、“软坚散结”等措施的跟进干预^[14],虽可在一定程度上减轻或逆转肝纤维化,但治疗难度大、理想疗效率不高等临床困局仍待破解。因此,从CHB临床上最主要、最常见的湿热蕴结证和肝郁脾虚证入手,动态监测肝纤维化的发生、发展,运用中医辨证论治手段及时干预治疗,最大限度减少、延缓甚至阻断重度肝纤维化或肝硬化的形成,具有重要临床意义。FibroScan无创肝纤维化诊断新技术的问世,为中医中药防治CHB湿热蕴结证和肝郁脾虚证肝纤维化动态疗效的可视化带来了曙光,而以肝组织病理学诊断为基准,分析FibroScan诊断CHB湿热蕴结证和肝郁脾虚证肝纤维化的准确度,则是其中的重要节点。

《肝纤维化中西医结合诊疗指南》指出^[15]:“肝纤维化的基本证候病机为正虚血瘀。但在肝纤维化病变的不同阶段、不同患者,可表现为不同的证候类型,常见有肝胆湿热、肝郁脾虚、肝肾阴虚等主要证型。”针对CHB“湿热疫毒”的致病因素,CHB湿热蕴结证肝纤维化的论治逐步受到临床关注。叶放等^[16]认为,在慢肝肝纤维化阶段,湿热瘀毒证是共同的基本证型,并以此为中心,可以合并肝脾不调、肝肾阴虚、气阴两虚、脾肾阳虚等多种证型。我们的早期研究发现^[17],湿热型CHB患者血清肝纤维化指标TGF- β 1和TIMP-1水平明显升高,预示肝纤维化进程已经启动,中医论治CHB肝纤维化不可忽视湿热为患的影响。本资料肝纤维化病理学诊断显示,虽然CHB湿热蕴结证和肝郁脾虚证患者F2以上肝纤维化的总发生率基本相同($P>0.05$),但CHB湿热蕴结证患者肝纤维化F4(肝硬化)的发生率(25.56%)高于CHB肝郁脾虚证患者(16.35%)($P<0.05$);FibroScan检测亦显示,CHB湿热蕴结证患者FibroScan检测肝纤维化F4(肝硬化)的发生率(15%)明显高于CHB肝郁脾虚证患者(5.67%)($P<0.01$)。故临床上需重点关注CHB湿热蕴结证患者肝纤维化的发生、发展及肝硬化的形成。至于CHB湿热蕴结证患者FibroScan检测肝纤维化F4(肝硬化)的发生率低于肝组织纤维化病理学诊断率,则可从以下两方面分析说明:(1)FibroScan肝纤维化无创诊断技术尚不能完全替代“金标准”的肝组织病理学诊断;

(2)FibroScan检测肝纤维化F4(肝硬化)的判定值较高(≥ 17.5 kPa),部分肝组织病理学诊断为肝纤维化F4(肝硬化)的患者,因FibroScan检测值位于F3-F4(12.4 kPa \leq LSM <17.5 kPa)区间而划归 \geq F3。因此,对于FibroScan检测值位于F3-F4的CHB湿热蕴结证或肝郁脾虚证患者,必要时可行肝活检以确定有无肝纤维化F4(肝硬化)的形成。

以肝组织病理学诊断为“金标准”,分析FibroScan诊断CHB湿热蕴结证和肝郁脾虚证肝纤维化的准确度,本资料显示:FibroScan诊断CHB湿热蕴结证和肝郁脾虚证患者 \geq F2-F4肝纤维化的总准确率分别为75.42%、66%,两组基本相同($P>0.05$);FibroScan诊断CHB湿热蕴结证和肝郁脾虚证患者 \geq F2、 \geq F3、F4(肝硬化)肝纤维化的准确率分别为84.85%、82.05%、63.04%和62.16%、75.67%、57.69%。其中,FibroScan诊断CHB湿热蕴结证患者 \geq F2肝纤维化的准确率高于CHB肝郁脾虚证患者($P<0.05$);而在诊断 \geq F3、F4(肝硬化)肝纤维化的准确率方面,两组则基本相同($P>0.05$)。分析以上资料,FibroScan无创技术诊断CHB湿热蕴结证和肝郁脾虚证肝纤维化,可使60%以上患者免除有创诊断的肝活检,初步显示FibroScan无创肝纤维化诊断新技术动态监测CHB湿热蕴结证和肝郁脾虚证肝纤维化发生、发展的应用前景。其中,FibroScan诊断CHB湿热蕴结证 \geq F2肝纤维化的准确率高于CHB肝郁脾虚证,说明CHB湿热蕴结证患者肝纤维化进程启动阶段应用FibroScan监测的实效性,但必须注意LSM影响因素的甄别:CHB湿热蕴结证患者,ALT、BIL等肝功能指标均较肝郁脾虚证患者显著升高^[18],而LSM会受ALT、BIL水平升高的影响,并可随ALT、BIL水平的下降而降低^[19,20]。在FibroScan诊断 \geq F3、F4(肝硬化)患者肝纤维化的准确率方面,虽然肝郁脾虚证略低于湿热蕴结证,但无统计学意义($P>0.05$),这可从中医病因病机学理论进行解析:中医学认为湿热是CHB的基本病理因素,可贯穿病程的始终,并与肝脏的炎症活动相关^[17],故肝郁脾虚证不仅可部分兼有湿热蕴结证的证候因素,且肝郁脾虚 \rightarrow 脾虚不能运化水湿,郁久化热,亦可向湿热蕴结证转化。当然,对FibroScan诊断CHB湿热蕴结证和肝郁脾虚证肝纤维化准确度的把握,还必须在操作上注重LSM取值可靠性标准(IQR/M)的掌控^[21]。

总之,CHB湿热蕴结证和肝郁脾虚证患者肝

纤维化发生率较高, 而湿热蕴结证患者更易出现F4(肝硬化), 临床须重点关注. FibroScan新技术可用于CHB湿热蕴结证和肝郁脾虚证患者肝纤维化的无创诊断, 对湿热蕴结证患者肝纤维化进程启动阶段的监测更具有实效性, 若较好规避LSM影响因素、把握LSM取值可靠性标准(IQR/M), 并在首次联合肝活检后用于CHB患者肝纤维化发生发展的动态随访^[22], 则FibroScan将为中医药防治CHB湿热蕴结证和肝郁脾虚证肝纤维化动态疗效的可视化提供强大支撑, 进而提升中医中药防治肝纤维化的学术水平.

4 参考文献

- 1 中华医学会肝病学分会, 感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010版). 中华肝脏病杂志 2011; 19: 13
- 2 Pinzani M, Macias-Barragan J. Update on the pathophysiology of liver fibrosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 4: 459-472 [PMID: 20678019 DOI: 10.1586/egh.10.47]
- 3 Han KH, Yoon KT. New diagnostic method for liver fibrosis and cirrhosis. *Intervirolgy* 2008; 51 Suppl 1: 11-16 [PMID: 18544943 DOI: 10.1159/000122594]
- 4 王一飞, 陆伦根. 非创伤性检查诊断肝纤维化的进展. 胃肠病学 2011; 16: 181-183
- 5 Martínez SM, Crespo G, Navasa M, Forns X. Noninvasive assessment of liver fibrosis. *Hepatology* 2011; 53: 325-335 [PMID: 21254180 DOI: 10.1002/hep.24013]
- 6 肝脏硬度评估小组. 瞬时弹性成像技术诊断肝纤维化专家意见. 中华肝脏病杂志 2013; 21: 420-424
- 7 张国良, 吴其恺, 林巧, 邓欣, 乐晓华, 聂广. 260例慢性乙型肝炎中医证型与肝组织病理改变的相关性研究. 中国中西医结合杂志 2007; 27: 613-615
- 8 李梢, 张宁波, 李志红, 丁皓, 叶永安. 慢性乙型肝炎患者肝胆湿热证和肝郁脾虚证的决策树诊断模型初探. 中国中西医结合杂志 2009; 29: 993-996
- 9 European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57: 167-185 [PMID: 22436845]
- 10 中华中医药学会内科肝胆病学组, 世界中医药联合学会肝病专业委员会, 中国中西医结合学会肝病组. 慢性乙型肝炎中医诊疗专家共识(2012-01). 临床肝胆病杂志 2012; 28: 164-168
- 11 de Lédinghen V, Vergniol J. Transient elastography for the diagnosis of liver fibrosis. *Expert Rev Med Devices* 2010; 7: 811-823 [PMID: 21050091 DOI: 10.1586/erd.10.46]
- 12 Chen YP, Liang XE, Zhang Q, Peng J, Zhu YF, Wen WQ, Hou JL. Larger biopsies evaluation of transient elastography for detecting advanced fibrosis in patients with compensated chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 1219-1226 [PMID: 22414330 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07122.x]
- 13 Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997; 349: 825-832 [PMID: 9121257 DOI: 10.1016/S0140-6736(96)07642-8]
- 14 陈俊荣, 陈俊红, 侯振江. 抗肝纤维化中医治则的临床研究进展. 世界华人消化杂志 2008; 16: 289-291
- 15 中国中西医结合学会肝病专业委员会. 肝纤维化中西医结合诊疗指南. 中华肝脏病杂志 2006; 14: 866-870
- 16 叶放, 薛博瑜, 吴勉华, 周珉, 周中瑛. 重视对慢性肝炎肝纤维化进程中湿热瘀毒证治研究. 中华中医药学刊 2007; 25: 2477-2479
- 17 蒋开平, 陶银, 胡洪涛, 李建鸿, 张玉萍, 何应伟. 湿热型慢性乙型肝炎患者血清TGF- β 1和TIMP-1水平的研究. 中西医结合肝病杂志 2007; 17: 264-265
- 18 张玲, 蒋桦, 潘虹. 慢性乙型肝炎中医证型与临床检验指标相关性研究. 浙江中医药大学学报 2012; 36: 21-22
- 19 Liang XE, Chen YP, Zhang Q, Dai L, Zhu YF, Hou JL. Dynamic evaluation of liver stiffness measurement to improve diagnostic accuracy of liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis B acute exacerbation. *J Viral Hepat* 2011; 18: 884-891 [PMID: 21062388 DOI: 10.1111/j.1365-2893]
- 20 Wong GL, Wong VW, Choi PC, Chan AW, Chim AM, Yiu KK, Chan FK, Sung JJ, Chan HL. Increased liver stiffness measurement by transient elastography in severe acute exacerbation of chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 1002-1007 [PMID: 19457152]
- 21 Boursier J, Zarski JP, de Lédinghen V, Rousselet MC, Sturm N, Lebaill B, Fouchard-Hubert I, Gallois Y, Oberti F, Bertrais S, Calès P. Determination of reliability criteria for liver stiffness evaluation by transient elastography. *Hepatology* 2013; 57: 1182-1191 [PMID: 22899556 DOI: 10.1002/hep.25993]
- 22 陆伦根. 瞬时弹性测定在肝纤维化诊断中的意义. 中华肝脏病杂志 2012; 20: 571-572

■同行评价

本文基于FibroScan的临床应用研究了湿热蕴结证与肝郁脾虚证肝纤维化的差异, 有一定的临床意义.

编辑 田滢 电编 鲁亚静





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

