

实时组织弹性成像与血清学指标及肝组织活检诊断肝纤维化的临床比较

尤丽英, 梁艳平, 杨婧, 杨黎宏, 孙琰, 冯磊, 虞青, 杨娜, 杨晋辉

尤丽英, 昆明市第一人民医院老年病学科 云南省昆明市 651000

梁艳平, 昆明市第一人民医院消化科 云南省昆明市 651000

杨婧, 杨黎宏, 杨晋辉, 昆明医科大学第二附属医院肝胆胰内科 云南省昆明市 650101

孙琰, 冯磊, 虞青, 杨娜, 昆明医科大学第二附属医院B超室 云南省昆明市 650101

尤丽英, 主任医师, 主要从事肝脏疾病的研究。

云南省自然科学基金资助项目, No. 2011FB199

作者贡献分布: 本课题由尤丽英设计与负责; 杨晋辉参与设计; 尤丽英审改; 梁艳平撰写; 本课题中肝组织活检由杨婧与杨黎宏完成; 肝脏实时组织弹性成像由孙琰、冯磊、虞青及杨娜完成。

通讯作者: 尤丽英, 主任医师, 651000, 云南省昆明市青年路504号, 昆明市第一人民医院老年病学科。

lyp696969@163.com

电话: 0871-63188200

收稿日期: 2014-05-30 修回日期: 2014-07-28

接受日期: 2014-08-17 在线出版日期: 2014-10-08

Comparison of real-time tissue elastography, serological indexes and liver biopsy in diagnosis of liver fibrosis

Li-Ying You, Yan-Ping Liang, Jing Yang, Li-Hong Yang, Yan Sun, Lei Feng, Qing Yu, Na Yang, Jin-Hui Yang

Li-Ying You, Department of Geriatrics, the First People's Hospital of Kunming, Kunming 651000, Yunnan Province, China

Yan-Ping Liang, Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Kunming, Kunming 651000, Yunnan Province, China

Jing Yang, Li-Hong Yang, Jin-Hui Yang, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Medicine, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, Yunnan Province, China

Yan Sun, Lei Feng, Qing Yu, Na Yang, Ultrasound Room, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, Yunnan Province, China

Supported by: Natural Science Foundation of Yunnan Province, No. 2011FB199

Correspondence to: Li-Ying You, Chief Physician, Department of Geriatrics, the First People's Hospital of Kunming, 504 Youth Road, Kunming 651000, Yunnan Province, China. lyp696969@163.com

Received: 2014-05-30 Revised: 2014-07-28

Accepted: 2014-08-17 Published online: 2014-10-08

Abstract

AIM: To compare the significance of real-time tissue elastography and serological indexes

with liver biopsy in liver fibrosis staging and diagnosis.

METHODS: Seventy-six hospitalized patients with liver fibrosis treated at the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University from March 2011 to February 2012 were included. All patients underwent the liver biopsy, real-time tissue elastography to quantify the degree of liver fibrosis, and measurement of serological indexes including hyaluronic acid (HA), collagen type IV (CIV), type III procollagen (PCIII), laminin (LN), transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1), and platelet derived growth factor (PDGF). The diagnostic accuracy of real-time tissue elastography and serological indexes was compared with that of liver biopsy.

RESULTS: The LF value of real-time tissue elastography, serological indexes and liver biopsy had significant differences in the staging of hepatic fibrosis ($P < 0.05$). All the values gradually increased with the degree of liver fibrosis. Significant correlations were noted between different methods ($P < 0.05$). When LF was 3.1 or less, liver fibrosis stage was mainly S1; when LF was > 3.1 , liver fibrosis stage was mainly S2, 3 and 4. When HA, LN, CIV, PCIII, PDGF and TGF- β 1 were equal to or lower than 66.5, 70.5, 59, 116.6, 28.3, and 665.4, respectively, liver fibrosis stage was mainly S1; when HA, LN, CIV, PCIII, PDGF and TGF- β 1 were > 66.5 , 70.5, 59, 116.6, 28.3, and 665.4, respectively, liver fibrosis stage was mainly S2, 3 and 4. The area under the ROC curve was > 0.9 for LF, between 0.7 and 0.9 for HA and PCIII, and between 0.5 and 0.7 for LN, CIV, PDGF and TGF- β 1.

CONCLUSION: Real-time tissue elastography findings are positively correlated with the degree of liver fibrosis. Serological indexes of HA, LN, CIV, PCIII, PDGF and TGF- β 1 increase with the increase of degree of hepatic fibrosis, and can be used to indirectly assess the degree of liver fibrosis. LF has high accuracy in the diagnosis of

■背景资料

各种病因引起肝损伤, 肝纤维化阶段, 最终发展为肝硬化甚至肝癌, 肝纤维化早期诊断具有重要的临床意义。目前, 临床上肝纤维化诊断的“金标准”是肝组织活检, 因其有一定的创伤性, 患者难以接受, 也不利于动态观察病情变化。故迫切需要寻找一种无创性、患者易于接受、重复性好的检查方法, 早期评估肝纤维化的程度。

■同行评议者

李涛, 副主任医师, 北京大学人民医院肝胆外科

■ 研发前沿

肝纤维化的无创性诊断已经成为国内外学者研究的热点。主要是血清学和影像学方面,以研究更好的反映肝纤维化程度的指标或联合指标。

liver fibrosis, HA and PCIII have medium accuracy, and LN, CIV, PDGF and TGF- β 1 have low accuracy. Real-time tissue elastography findings are coincident with the pathological results and can be used to assess the degree of liver fibrosis.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Elasticity imaging; Liver fibrosis; Non-invasive diagnosis; Liver biopsy

You LY, Liang YP, Yang J, Yang LH, Sun Y, Feng L, Yu Q, Yang N, Yang JH. Comparison of real-time tissue elastography, serological indexes and liver biopsy in diagnosis of liver fibrosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(28): 4243-4249 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4243.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i28.4243>

摘要

目的:通过实时组织弹性成像和血清学指标与肝组织活检纤维化分期的对比研究,筛选出最具诊断价值的指标,为临床提供无创性、患者易于接受、重复性好的检查方法。

方法:2011-03/2012-02在昆明医科大学第二附属医院肝胆胰内科住院患者中,筛选符合条件的76例,全部患者行肝组织活检。在活检前1-2 d行实时组织弹性成像对肝纤维化程度进行量化和血清学指标的检查,与肝组织活检病理学分期作对照研究和统计学分析,评估各指标与肝纤维化之间的关系,筛选出最具诊断价值的指标。

结果:实时组织弹性成像的LF值和血清学指标与肝纤维化分期对比,差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$),各指标的值随着肝脏纤维化程度的加重而逐渐上升。通过对所研究指标之间进行两两的相关性分析,差异具有统计学意义(均 $P = 0.000 < 0.05$)。按照所研究指标S2期的中值,把数据分为2组与肝纤维化S进行分析,差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。当 $LF \leq 3.1$ 时,肝纤维化S1期为主, $LF > 3.1$ 时,肝纤维化以S2、3、4为主,与病理结果相吻合。各指标ROC曲线下面积, $LF > 0.9$,透明质酸酶(hyaluronic acid, HA)与III型前胶原(type III procollagen, PCIII)介于0.7-0.9,层黏连蛋白(laminin, LN)、IV型胶原(collagen type IV, CIV)、小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)、转化生长因子 β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)介于0.5-0.7。

结论:(1)RTE指数LF与肝纤维化程度呈正相关性,且 $LF \leq 3.1$ 时主要以S1期为主, > 3.1 时以S2、3、4为主;(2)血清学指标与肝纤维化均有相关性;(3)对肝纤维化的诊断LF的准确性较高;HA、PCIII的准确性中等;而LN、CIV、PDGF、TGF β 1的准确性较低;(4)实时组织弹性成像与肝纤维化病理分期相吻合,在临床中可以用来评估肝纤维化的程度,避免或减少肝组织活检,而且更适合于随访病情。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词:弹性成像;肝纤维化;无创性诊断;肝组织活检

核心提示:本文将影像学 and 血清学指标与肝脏病理学分期做对照研究,评估各指标的敏感性和特异性,为临床早期肝纤维化提供经济适用、无创性的诊断依据。

尤丽英, 梁艳平, 杨婧, 杨黎宏, 孙琰, 冯磊, 虞青, 杨娜, 杨晋辉. 实时组织弹性成像与血清学指标及肝组织活检诊断肝纤维化的临床比较. *世界华人消化杂志* 2014; 22(28): 4243-4249 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4243.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i28.4243>

0 引言

各种不同的病因引起肝损伤,经过肝纤维化阶段,最终发展为肝硬化甚至肝癌,而肝硬化和肝癌目前尚无有效治疗方法,且给患者家庭及社会带来很大的经济负担。而及时诊断积极治疗肝纤维化,可以阻止甚至逆转病情的进展^[1]。因此,早期诊断具有重要的临床意义^[2]。目前,临床上肝纤维化诊断的“金标准”是肝组织活检,因其有一定的创伤性,肝活检所取组织大小仅占全肝体积的1/50000^[3,4],可能存在病理医师的主观性判断,一定程度上影响病理检查的准确性^[3],且患者难以接受,不利于动态观察病情变化。本研究对实时组织弹性成像和血清学指标与肝组织活检病理学分期作对照研究和统计学分析,评估所研究指标与肝纤维化之间的关系,为临床肝纤维化的无创性诊断提供依据。

1 材料和方法

1.1 材料 入选标准:患者生化指标反复提示有肝功能异常,病史在半年以上,心肺功能基本正常,肝脾无占位性病变,无出血倾向,无腹水,无肝外胆道梗阻,肝穿刺部位皮肤无感染等。排除

标准: 严重的心肺疾病; 肝、脾及其他器官的占位性病变; 引起肝脾肿大的相关疾病; 出血倾向; 肝穿刺部位有感染灶; 腹水; 肝外胆道梗阻等。根据上述条件筛选2011-03/2012-02在昆明医科大学第二附属医院肝胆胰内科住院患者, 符合条件患者76例, 男37例, 女39例, 最小年龄12岁, 最大年龄71岁, 平均年龄42.3岁±14.8岁。其中23例为体检发现肝功能异常, 11例为皮肤瘙痒伴巩膜黄染, 19例为乙型肝炎, 9例为丙型肝炎, 4例有服用中药。肝功能分级A级54例, B级22例。符合条件的76例患者, 经患者同意并签署知情同意书后行肝组织活检, 在活检之前1-2 d全部行肝脏实时组织弹性成像及血清学指标的检查。

1.2 方法

1.2.1 脏实时组织弹性成像弹性成像: 仪器为日立H1 Vision 900彩色超声诊断仪, 操作医师为专门接受过脏实时组织弹性成像弹性成像检查训练的B超室专业医师进行。患者取仰卧位, 探头置于患者右侧肋间隙对其肝右叶进行检查, 在肝穿刺区域避开大血管及胆管, 距肝表面1 cm左右处进行弹性测定, 并由仪器自带软件包进行数据处理^[5], 得出相应参数值, 测定5次取平均值。

1.2.2 血清学指标: 透明质酸酶(hyaluronic acid, HA)、层黏连蛋白(laminin, LN)、IV型胶原(collagen type IV, CIV)、III型前胶原(type III procollagen, PCIII)用光化学发光法测定, 转化生长因子β1(transforming growth factor-β1, TGF-β1)和血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)采用酶联免疫吸附试验测定, 试剂均由泰格科信公司提供, 上述指标均由昆明金域检验公司检测。所检测指标的单位均为ng/mL。在患者入院后未进行药物治疗之前, 采血前天避免劳累、食用肝损伤食物及饮酒, 晨起空腹采集静脉血3 mL, 离心后取血清放置冻存管内, 放于-80℃低温冰箱保存, 统一待检。

1.2.3 肝组织活检: 采用美国巴德BARD全自动活检针, 在B超定位引导下1 s穿刺法穿刺活检, 取病理标本长约15-22 mm, 用40 g/L甲醛固定, 立即送昆明医科大学病理教研室, 由病理专家行常规制片, HE、Masson染色及网织纤维染色, 并采用2000年中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会联合修订的病毒性肝炎防治方案所制定的肝炎肝纤维化的病理诊断标准^[6]。

1.2.4 分组: 根据肝组织活检病理结果的纤维化程度, 把所研究患者分为: 1、2、3、4组, 肝纤

表 1 76例肝组织活检的病理纤维化分期(S)与炎症分级(G)的相关性

纤维化分期	G1	G2	G3	G4	合计	χ^2 值	P值
S1	21	7	7	0	29	55.545	0.000
S2	5	7	7	1	23		
S3	0	5	5	2	13		
S4	0	1	1	6	11		
合计	26	20	21	9	76		

维化指数(liver fibrosis, LF)和血清学指标分别与肝组织活检病理分期作对照研究。

统计学处理 所有数据采用PASW18.0统计软件包进行统计学处理。计量资料非正态以四分位数表示, 不同组间的指标采用非参数Kruskal-Wallis检验, 正态且方差齐的以均值(mean±SD)示, 不同组间的指标采用t检验, 并用最小显著差异法进一步两两比较。采用Spearman和Kendall分析LF和血清学指标两两之间的相关性, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。利用ROC曲线分析各指标的诊断价值。

2 结果

2.1 一般资料 76例患者, 男37例, 女39例, 最小年龄12岁, 最大年龄71岁, 平均年龄42.3岁±14.8岁, 全部患者行肝穿刺活检、实时组织弹性成像和血清学指标的检测。26例正常体检者行实时组织弹性成像, LF值为1.62±0.33。

2.2 肝组织的炎症活动度与纤维化分期的相关性 表1显示肝组织的炎症活动度与肝纤维化的分期呈明显的正相关, 即随着炎症活动度增加, 其肝纤维化程度加重。

2.3 弹性指数、血清学指标与肝脏纤维化程度和炎症分级的相关性 实时组织弹性成像的LF值, 正常体检者的LF值与S1组对比, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。LF和血清学指标在肝脏纤维化、炎症分级的具体情况及其 χ^2 值和P值如表2, 3, 各组间差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$)。LF其中随着肝脏纤维化程度的加重LF、HA、LN、CIV、PCIII的值逐渐上升; PDGF整体上升高, 但以S2、3期最高; 而TGF-β1在S2期升高最明显。随着肝脏炎症程度的加重, 除PDGF外, 其余指标均逐渐升高。进一步两两比较, LF值和血清学指标与肝脏纤维化及炎症各组间的比较如表2, 3, LF在各组间差异均有统计学意义($P<0.01$), 其余各指标在各组间的P值, 只标出有统计学差异的值。LF与血清学指标与肝脏

■ 相关报道

实时组织弹性成像从肝脏形态学反映肝脏纤维化程度, 目前已在丙型肝炎方面取得一定的成果。肝纤四项等相关的血清学指标, 在肝纤维化的不同时期其敏感性、特异性不同。

■创新盘点

将影像学与血清学指标联合研究肝纤维化, 并与肝组织活检做对照研究, 分析所研究指标在肝纤维化不同时期的诊断价值。

表 2 弹性指数和血清学指标(ng/mL)与肝纤维化各组间比较

指标	S1	S2	S3	S4	χ^2 值	P值
n	29	23	13	11		
LF	2.4(1.8, 2.6)	3.1(2.7, 3.5) ^b	3.8(3.5, 4.1) ^{bcd}	5.8(5.4, 6.1) ^{bdf}	58.492	0.000
HA	43.1(38.6, 49.6)	66.5(61.8, 81.1) ^b	98.4(52.9, 103.0) ^b	98.8(70.7, 110) ^b	27.934	0.000
LN	81.1(65.1, 103)	70.5(68.8, 78.8)	108.7(102.7, 137)	136.0(52.9, 163.1) ^{bf}	16.991	0.001
CIV	66.9(39.6, 102.2)	59.0(56.2, 78.0)	56.9(53.6, 91.8)	105.1(79.8, 122.0) ^{adf}	10.769	0.013
PCIII	96.3(88.4, 100.3)	116.6(94.1, 153.3) ^b	147.6(114.7, 164.1) ^b	144.9(126.8, 233.6) ^{bdf}	26.144	0.000
PDGF	21.2(19.9, 28.9)	28.3(26.7, 31.3)	28.1(27.4, 29.4)	23.8(23.0, 27.6) ^d	8.309	0.040
TGF- β 1	512.1(429.5, 565.2)	665.4(573, 670.1) ^b	482.5(398.3, 544.9) ^d	546.5(518.4, 722.0)	16.936	0.001

^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ vs S1组; ^c $P<0.05$, ^d $P<0.01$ vs S2组; ^e $P<0.01$ vs S3组。LF: 肝脏纤维化指数; HA: 透明质酸酶; LN: 层黏连蛋白; PCIII: III型前胶原; CIV: IV型胶原; PDGF: 血小板衍生生长因子; TGF- β 1: 转化生长因子 β 1。

表 3 弹性指数和血清学指标(ng/mL)与肝脏炎症各组间比较

指标	G1	G2	G3	G4	χ^2 值	P值
n	26	20	21	9		
LF	2.1 \pm 0.7	3.1 \pm 0.6 ^b	3.9 \pm 0.9 ^{bcd}	5.4 \pm 1.1 ^{bdf}	5.872	0.000
HA	39.9(32.5, 43.2)	61.8(49.2, 83.3) ^b	74.2(63.6, 103) ^{bc}	110.0(98.8, 135.3) ^{bdf}	44.524	0.000
LN	70.9(61.4, 81.1)	84.8(68.8, 107.7) ^a	101.5(69.4, 108.7) ^a	136.0(136, 141.3) ^{bdf}	21.332	0.000
CIV	56.4(39.6, 72.1)	69.6(56.3, 102.2) ^a	66.5(59.9, 81.8) ^a	106.5(105.1, 118.5) ^{bcd}	20.665	0.000
PCIII	91.6(79.6, 99.3)	113.2(99.8, 132.2) ^b	136.6(116.6, 164.1) ^{bc}	223.3(144.9, 285.8) ^{bdf}	43.412	0.000
PDGF	21.8 \pm 5.3	28.2 \pm 4.0 ^b	28.8 \pm 3.8 ^b	27.3 \pm 2.2 ^b	0.398	0.000
TGF- β 1	453.5 \pm 119.3	540.6 \pm 121.8 ^a	606.6 \pm 129.5 ^a	614.7 \pm 90.5 ^b	3.594	0.000

^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ vs S1组; ^c $P<0.05$, ^d $P<0.01$ vs S2组; ^e $P<0.01$ vs S3组。LF: 肝脏纤维化指数; HA: 透明质酸酶; LN: 层黏连蛋白; PCIII: III型前胶原; CIV: IV型胶原; PDGF: 血小板衍生生长因子; TGF- β 1: 转化生长因子 β 1。

表 4 分组后 χ^2 检验的结果

指标	中值	χ^2 值	P值
LF	3.1	44.371	0.000
HA	66.5	20.883	0.000
LN	70.5	4.881	0.027
CIV	59.0	3.971	0.047
PCIII	116.6	44.371	0.000
PDGF	28.3	4.837	0.028
TGF- β 1	665.4	7.008	0.008

LF: 肝脏纤维化指数; HA: 透明质酸酶; LN: 层黏连蛋白; PCIII: III型前胶原; CIV: IV型胶原; PDGF: 血小板衍生生长因子; TGF- β 1: 转化生长因子 β 1。

炎症程度的分级关系, 只标出有统计学差异的值。通过对所研究指标之间进行两两的相关性分析, 差异具有统计学意义(均 $P<0.05$)。进一步Bonferroni法分析显示, 各组间差异均具有显著统计学意义($P<0.01$)。按照所研究指标S2期的中

值, 把数据分为两组, 把S分为S1和S>1两组, 进行 χ^2 检验, 结果如表4, 差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$)。

2.4 各指标诊断肝纤维化的敏感性、特异性 各指标诊断肝纤维化的结果如表5, 其中LF诊断肝纤维化的敏感性和特异性较血清学指标高。血清学指标中HA、LN、TGF- β 1的敏感性较高, 而CIV、PCIII、PDGF的特异性相对较高。ROC曲线下面积如图1, 其中面积LF>0.9, HA与PCIII介于0.7-0.9, LN、CIV、PDGF、TGF- β 1介于0.5-0.7。

3 讨论

肝纤维化是各种肝病共同的病理过程, 最终发展到肝硬化阶段。基于相关研究结果, 肝纤维化甚至早期肝硬化具有可逆性^[1]。临床上对肝纤维化的早期诊断就显得尤为重要。目前, 诊断肝纤维化的“金标准”是肝组织活检。但因其为介入性检查, 具有一定的创伤性和风险性, 患者不

表 5 各指标诊断肝纤维化的情况

指标	敏感性(%)	特异性(%)	ROC曲线下面积	95%CI
LF	93.10	85.10	0.953	0.911-0.994
HA	89.70	63.80	0.844	0.754-0.935
LN	93.10	27.70	0.542	0.411-0.673
CIV	34.50	95.70	0.532	0.383-0.680
PCIII	55.20	87.20	0.817	0.722-0.911
PDGF	55.20	70.20	0.653	0.505-0.801
TGF- β 1	89.70	38.30	0.621	0.496-0.747

LF: 肝脏纤维化指数; HA: 透明质酸酶; LN: 层黏连蛋白; PCIII: III型前胶原; CIV: IV型胶原; PDGF: 血小板衍生生长因子; TGF- β 1: 转化生长因子 β 1.

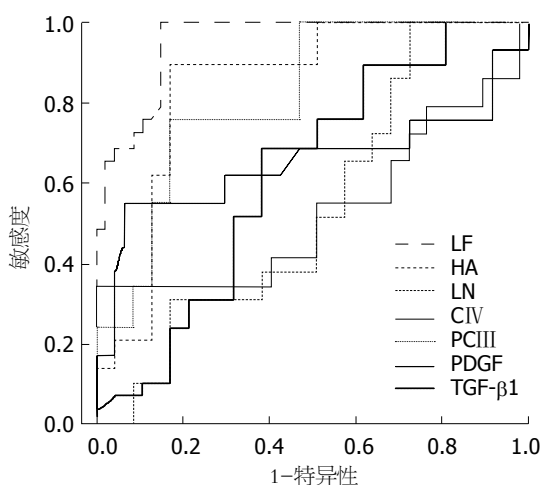


图 1 各指标的ROC曲线. LF: 肝脏纤维化指数; HA: 透明质酸酶; LN: 层黏连蛋白; PCIII: III型前胶原; CIV: IV型胶原; PDGF: 血小板衍生生长因子; TGF- β 1: 转化生长因子 β 1.

易接受, 在临床应用上受到一定限制, 特别是随访的患者. 肝纤维化无创性诊断的方法已经成为国内外的研究热点, 并已取得一定成果^[7-18].

肝脏在受到不同病因的攻击时, 肝细胞受到损伤发生炎症、纤维化. 本研究结果显示, 随着炎症程度的增加纤维化逐渐加重, 与既往报道相一致^[19,20].

实时组织弹性成像的原理基于肝纤维化时肝脏的硬度发生改变, 通过仪器检测接收微观组织结构的变化, 间接的评估肝纤维化的程度^[21-23]. 本研究结果显示, 所研究对象的LF与正常体检者的LF值之间具有差异性, 且随着肝纤维化程度的增加而升高, 与报道的相一致^[24,25]. 同时研究显示, LF值与肝脏炎症程度也呈正相关性, 与既往报道相一致^[26].

在肝纤维化无创性诊断的研究, 血清学最多的是经典的“肝纤四项”. 本研究结果显

示, 随着肝脏纤维化和炎症程度的增加, 血清学指标的值也在增大, 与肝脏病理分期的关系均 $P<0.05$, 可以认为在肝纤维化和炎症的不同时期, 各个指标的水平不同, 且与肝纤维化程度正相关, 与相关报道一致^[27-29]. 但PDGF在S4期、TGF β 1在S3、4期升高不明显, 与相关报道不一致^[30]. 而除了PDGF在G3期最高外, 其余各指标随着炎症程度的增加而逐渐增大. 进一步组间两两对比的结果显示, LF与肝脏的纤维化和炎症程度具有显著的统计学差异, 血清学指标在部分组间比较具有统计学差异. 分析以上原因可能为本研究样本量小, 导致抽样误差增大; 此外在四组病例中病因分布不均, 不同病因情况下其水平是否与肝脏纤维化程度一致, 目前没有相关的报道, 提示这些指标的诊断意义尚需进一步的探讨.

肝损伤最有效的治疗是对因治疗, 慢性乙型病毒性肝炎防治指南^[31]中明确指出, 肝纤维化2期是抗病毒时机. 本研究使用各指标S2期的中值为临界值, 分别与肝纤维化分期对比分析. 当 $LF \leq 3.1$ ng/mL、 $HA \leq 66.5$ ng/mL、 $LN \leq 70.5$ ng/mL、 $CIV \leq 59$ ng/mL、 $PCIII \leq 116.6$ ng/mL、 $PDGF \leq 28.3$ ng/mL、 $TGF\beta 1 \leq 665.4$ ng/mL时, S1期患者分别占93%(27/29)、90%(26/29)、93%(27/29)、86%(25/29)、93%(27/29)、55%(16/29)、100%(29/29), 主要以S1期为主, 当分别大于各自的值时, 主要以S2、3、4期为主, 与肝脏病理结果大致一致. 统计结果显示, 所有指标的 $P<0.05$, 具有统计学差异. 可以说明所取临界值可以区分S1期和1期以上的纤维化. 以上各指标的临界值仅为本研究的结果, 尚不能代表大众患者的情况, 需要扩大样本量多中心的研究来探索在肝纤维化各期的临界值.

应用要点

本文将实时组织弹性成像和血清学指标与肝组织活检病理学分期作对照研究和统计学分析, 评估各指标与肝纤维化之间的关系, 筛选出最具诊断价值的指标.

同行评价

本文作者探讨了实时组织弹性成像在评估肝纤维化中的意义,并与血清学的指标进行了对比研究,对临床工作具有一定的指导意义。

LF值和血清学指标分别两两相关性比较结果显示,均 $P = 0.000 < 0.01$,差异具有统计学意义。可以认为LF和血清学指标两两之间具有显著相关性。其中Kendall系数和Spearman系数最大的:LF与PCIII、HA与PCIII、LN与CIV、PDGF与PCIII、TGF β 1与PDGF,可以认为LF与PCIII、HA与PCIII、LN与CIV、PDGF与PCIII、TGF β 1与PDGF之间的相关性最强。分析原因,可能是肝脏发生纤维化时,所研究血清学指标在细胞外基质的合成与降解均起作用,但不同环节所起的作用不同,以及相互之间具有不同影响所致。

以肝纤维化指数LF和血清学指标诊断肝纤维化绘制ROC曲线,结果显示,曲线下面积LF为0.953,HA为0.844,LN为0.532,PCIII为0.817,PDGF为0.653,TGF β 1为0.621。其中LF曲线下面积 > 0.9 ,诊断准确性较高;HA、PCIII的面积 > 0.7 ,诊断的准确性中等;而LN、CIV、PDGF、TGF β 1的面积 < 0.7 ,但 > 0.5 ,诊断准确性较低。LF诊断肝纤维化的敏感性和特异性分别为93.1%和85.1%。HA、LN、PDGF的敏感性较高,而CIV、PCIII、PDGF的特异性较高。与既往相关报道不一致^[32],需要进一步扩大样本量、病因分类研究。

肝纤维化是慢性肝病的共同病理基础。通过间接的实时组织弹性成像量化肝脏的硬度,从形态学角度评估肝纤维化的程度,该方法操作方便,患者易于接受,可重复性好,特别适用于随访的患者。血清学指标不能完全代替肝脏组织中的实际情况,仅能间接的反映肝纤维化的程度。因此,肝组织活检在临床中仍然具有重要的地位。本研究结论显示,实时组织弹性成像与肝纤维化程度呈正相关性,与病理分期相吻合;血清学指标与肝纤维化均有相关性;二者在临床中可以用来评估肝纤维化的程度,避免或减少肝组织活检,而且更适合于病情随访。

参考文献

- 袁晓英. 肝纤维化的药物治疗. 中国实用医药 2010; 5: 153-154
- Friedrich-Rust M, Wunder K, Kriener S, Sotoudeh F, Richter S, Bojunga J, Herrmann E, Poynard T, Dietrich CF, Vermehren J, Zeuzem S, Sarrazin C. Liver fibrosis in viral hepatitis: noninvasive assessment with acoustic radiation force impulse imaging versus transient elastography. *Radiology* 2009; 252: 595-604 [PMID: 19703889]
- Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 1449-1457 [PMID: 14647056]
- Siddique I, El-Naga HA, Madda JP, Memon A,

- Hasan F. Sampling variability on percutaneous liver biopsy in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 427-432 [PMID: 12739716]
- Tatsumi C, Kudo M, Ueshima K, Kitai S, Ishikawa E, Yada N, Hagiwara S, Inoue T, Minami Y, Chung H, Maekawa K, Fujimoto K, Kato M, Tonomura A, Mitake T, Shiina T. Non-invasive evaluation of hepatic fibrosis for type C chronic hepatitis. *Intervirolgy* 2010; 53: 76-81 [PMID: 20068346]
- 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案. 肝脏 2000; 5: 257-262
- Tatsumi C, Kudo M, Ueshima K, Kitai S, Takahashi S, Inoue T, Minami Y, Chung H, Maekawa K, Fujimoto K, Akiko T, Takeshi M. Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis using serum fibrotic markers, transient elastography (FibroScan) and real-time tissue elastography. *Intervirolgy* 2008; 51 Suppl 1: 27-33 [PMID: 18544945]
- Kanamoto M, Shimada M, Ikegami T, Uchiyama H, Imura S, Morine Y, Kanemura H, Arakawa Y, Nii A. Real time elastography for noninvasive diagnosis of liver fibrosis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009; 16: 463-467 [PMID: 19322509]
- 林森浩, 马姣姣, 张晖, 丁红, 俞清, 朱虹光, 曾文蛟, 王文平. 实时组织弹性成像定量评价大鼠肝纤维化. 中华肝脏病杂志 2012; 20: 386-389
- 罗润齐, 叶晓光, 廖云珍. 慢性肝病患者血清肝纤维化指标联合 γ -球蛋白检测的意义. 国际医药卫生导报 2004; 10: 10-11
- 黄艳, 黄成, 李俊. 肝纤维化病程中Kupffer细胞分泌的细胞因子对肝星状细胞活化增殖、凋亡的调控. 中国药理学通报 2010; 26: 9-13
- Bissell DM. Hepatic fibrosis as wound repair: a progress report. *J Gastroenterol* 1998; 33: 295-302 [PMID: 9605966]
- 徐宁, 石小枫, 刘杞. TGF- β 1与肝纤维化的关系再探讨. 重庆医学 2008; 37: 2356-2357
- 吴朝栋. 细胞因子与肝纤维化发病机制研究进展. 国外医学(消化系疾病分册) 1995; 15: 93-95
- 张勇, 尹纪业, 宋良文, 王清明, 王晓民. 肝再生增强因子抑制肝非实质细胞TGF- β 1表达的意义. 解放军医学杂志 2006; 31: 896-898
- 丁效慧, 赵景民, 孙艳玲, 周光德, 潘登, 杨建法, 赵雨来. 非酒精性脂肪性肝炎肝组织TNF- α 、TGF- β 1和Leptin的表达及意义. 解放军医学杂志 2006; 31: 750-754
- Battaller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest* 2005; 115: 209-218 [PMID: 15690074]
- 李东, 李新宇, 龚钰清, 陈悦, 王传敏. PDGF-BB、TGF- β 1与肝纤维化的相关性研究. 海南医学 2012; 23: 99-100
- 陆伦根, 曾民德, 万谟彬, 李成忠, 茅益民, 范竹萍, 曹爱平, 杨文卓, 李继强, 邱德凯, 叶军, 蔡雄, 陈成伟, 王吉耀, 胡德昌, 张清波, 巫善明, 朱金水, 周霞秋, 张惠泉, 苏炳华. 肝纤维化病理学分级分期及与非创伤性诊断检测关系的初步研究. 肝脏 2000; 5: 194-197
- 王利慧, 徐芸, 孙璐璐, 保洁. 实时剪切波弹性成像检测肝脏硬度与血清肝纤维化指标及其与肝脏病理的相关性. 世界华人消化杂志 2012; 20: 3787-3790
- Khalil AS, Chan RC, Chau AH, Bouma BE, Mofrad MR. Tissue elasticity estimation with optical coherence elastography: toward mechanical characterization of in vivo soft tissue. *Ann Biomed Eng* 2005; 33: 1631-1639 [PMID: 16341928]
- Han L, Noble JA, Burcher M. A novel ultrasound indentation system for measuring biomechanical

- properties of in vivo soft tissue. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29: 813-823 [PMID: 12837497]
- 23 Ophir J, Céspedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrason Imaging* 1991; 13: 111-134 [PMID: 1858217]
- 24 杜阳春, 廖新红, 杨红, 秦雪, 姜海行, 江建宁. 肝脏实时组织弹性成像评分与肝纤维化四项指标相关性的探讨. *广西医学* 2012; 34: 148-150
- 25 李晓云, 赵夏夏, 焦建中, 王泽晗, 王海筠, 苗英, 崔丽琼, 吉新雁. 实时组织弹性成像技术在无创评价慢性乙型肝炎肝纤维化中的应用. *西北国防医学杂志* 2013; 34: 5-7
- 26 陈曦, 解丽梅, 董颖慧, 广旸, 张晓雯. 实时超声弹性成像诊断慢性肝病肝纤维化. *中国医学影像技术* 2012; 28: 129-132
- 27 罗润齐, 叶晓光, 廖云珍. 慢性肝病患者血清肝纤维化指标联合 γ -球蛋白检测的意义. *国际医药卫生导报* 2004; 10: 10-11
- 28 郭玲, 焦建中, 赵夏夏, 周小平. 实时组织弹性成像与肝纤维化指标联合诊断肝纤维化的研究. *西北国防医学杂志* 2013; 34: 140-143
- 29 李东, 李新宇, 龚钰清, 陈悦, 王传敏. PDGF-BB、TGF- β 1与肝纤维化的相关性研究. *海南医学* 2012; 23: 99-100
- 30 康海燕, 董江龙, 叶立红, 王建彬, 刘莲, 殷树英. BFGF及TGF- β 1与260例乙肝患者肝脏纤维化及炎症关系研究. *临床肝胆病杂志* 2009; 25: 97-99
- 31 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(2010年版). *中国病毒病杂志* 2011; 50: 9-23
- 32 郑敏, 蔡卫民, 翁红雷, 刘荣华. 慢性乙型肝炎患者血清Ⅲ型前胶原、Ⅲ型胶原的前胶原氨基端肽原的比较研究. *临床肝胆病杂志* 2002; 18: 89-91

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊

本刊讯 2011-12-02, 中国科学技术信息研究所在北京发布2010年中国科技论文统计结果, 经过中国精品科技期刊遴选指标体系综合评价, 《世界华人消化杂志》被评为2011年度中国精品科技期刊. 中国精品科技期刊以其整体的高质量示范作用, 带动我国科技期刊学术水平的提高. 精品科技期刊的遴选周期为三年. (《世界华人消化杂志》编辑部)