

· 临床研究 ·

瞬时弹性记录仪诊断病毒性肝炎肝纤维化的临床应用

陈志明, 刘兴祥[△]

(江苏省淮安市第四人民医院 223002)

摘要:目的 探讨瞬时弹性记录仪(FS)测定肝脏硬度值对肝纤维化诊断价值。方法 对 112 例入院诊断为慢性乙型肝炎(CHB)的患者行肝穿刺,诊断肝脏纤维化;放射免疫法检测血清 HA、LN、PCⅢ、ⅣC 的水平;用 FS 诊断仪探测 CHB 患者肝脏硬度值(LSM),并与肝脏的组织学纤维化分期(S)进行比较和相关性分析。结果 112 例 CHB 患者 LSM 均值为(14.23±8.11)kPa,肝纤维化 S₃ 期的 LSM 值(13.41±5.94)kPa,肝纤维化 S₄ 期的 LSM 值(16.25±8.09)kPa,且 LSM 值随纤维化分期从 S₀~S₄ 期逐步升高,LSM 及 HA 与肝脏纤维化分期呈显著正相关($r=0.896, P<0.01; r=0.724, P<0.01$);患者血清 C-Ⅳ、LN、PⅢ NP 3 项与肝脏纤维化分期也呈正相关,但差异无统计学意义。结论 FS 检测慢性肝病患者肝纤维化程度稳定性良好,是一种无创、无痛、快速、客观定量检测肝纤维化的有效方法,LSM 值可以作为判断肝纤维化的程度及抗纤维化疗效的参考指标。

关键词:肝硬化;病理学;血清学;瞬时弹性记录仪

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.13.015

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)13-1285-02

Clinical value of FibroScan meter in diagnosing hepatic fibrosis in viral hepatitis

Chen Zhiming, Liu Xingxiang[△]

(Huai'an Municipal Fourth People's Hospital, Huai'an, Jiangsu 223002, China)

Abstract: Objective To study the value of the instantaneous elastic recorder (FibroScan, FS) for detecting liver stiffness in the diagnosis of liver fibrosis. **Methods** 112 cases of chronic hepatitis B(CHB) were performed the liver biopsy for diagnosing liver fibrosis. The radioimmunoassay(RIA) was used to detect HA, LN, PⅢ, C-Ⅳ. FS was adopted to detect the liver hardness(LSM). The results were compared with the liver fibrosis histological stage (S) and performed the relativity analysis. **Results** The mean LSM in 112 cases of CHB was (14.23±8.11)kPa, which was (13.41±5.94)kPa in liver fibrosis stage S₃ and (16.25±8.09)kPa in liver fibrosis stage S₄. The value of LSM was gradually increased from the liver fibrosis stage S₀ to S₄, showing that LSM was positively correlated with the liver fibrosis staging($r=0.896, P<0.01; r=0.724, P<0.01$). The three indexes of serum C-Ⅳ, LN and PⅢ were also positively correlated with the liver fibrosis staging, but there was no statistical significance. **Conclusion** FS has good stability for detecting liver fibrosis, which is a noninvasive, painless, rapid and effective method for objective and quantitative detection of liver fibrosis. LSM value may be used as the reference index for judging the degree of liver fibrosis and curative effects of antifibrosis.

Key words: liver cirrhosis; pathology; serology; instantaneous elastic recorder(FibroScan, FS)

无创诊断肝纤维化新仪器——瞬时弹性超声扫描仪(FibroScan, FS)研究主要集中于对各种不同病因所致的肝纤维化/肝硬化的诊断效果,既往报道 FS 值在肝硬化患者中波动范围大^[1],提示与肝脏疾病严重程度可能存在相关性。本文拟从肝脏硬度值(LSM)与肝脏活检纤维化分期及血清纤维化指标比较,进一步探讨 FS 对肝纤维化的临床诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 112 例慢性乙型肝炎(CHB)患者均为 2008 年 4 月至 2010 年 1 月住院患者,其中男 93 例,女 19 例;年龄 18~64 岁,平均(40.63±10.58)岁;所有患者血清 HBsAg 阳性均在 6 个月以上,且住院时均排除 2 种或 2 种以上肝炎病毒感染,自身免疫性肝病及脂肪性、酒精性肝病,并排除胆囊、脾脏相关性疾病,所有病例临床及病理学诊断标准均符合 2000 年(西安)会议修订的病毒性肝炎防治方案相关标准^[2]。血清 HA、CⅣ、LN、PCⅢ水平检测采用放射免疫分析法,试剂盒由上海海军医学研究生物技术中心提供。

1.2 方法

1.2.1 组织学检查 入院后全部病例均成功行肝组织活检,由多普勒超声定位确定穿刺深度,采用 16G 穿刺针(德国

Braun 公司产品)负压吸引获取肝组织,经 4% 甲醛固定,石蜡包埋,标本长度 1.5~2.5cm,连续切片,HE 及 Masson 染色,光学显微镜下多视野观察。纤维化诊断分期为 S₀~S₄^[3]。

1.2.2 采用法国 Echosens 公司生产测定肝组织弹性的专用仪器测定肝脏的肝硬度值(LSM)来判断肝脏纤维化、肝硬化的分级,其通过使用 50 Hz 的低频脉冲振动波,分析多个部位 2~5 cm 大小的肝脏,将结果转换成弹性硬度值千帕(kPa)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 16.0 统计软件进行统计学处理,对资料进行两样本均数 *t* 检验,LSM、HA、C-Ⅳ、LN、PCⅢ与肝组织纤维化分期的关系采用直线相关分析。

2 结果

2.1 112 例慢性乙型肝炎患者炎症程度分级与肝纤维化分期分布相关,112 例肝病者炎症程度分级:G₁ 11 例, G₂ 20 例, G₃ 38 例, G₄ 43 例;肝纤维化分期: S₀ 3 例, S₁ 8 例, S₂ 14 例, S₃ 22 例, S₄ 65 例。相关性分析, $r=0.769, P<0.01$,提示患者肝组织学的炎症程度分级与纤维化分期呈明显正相关。S₀~S₁ 与 G₁ 基本一致, S₂ 与 G₂ 基本一致, S₃ 与 G₃ 一致, S₄ 与 G₃~G₄ 基本一致。但二者也有不一致之处,如 S₄ G₁ 4 例, S₁ G₃ 1 例,见表 1。

[△] 通讯作者, Tel: (0517) 83782903; E-mail: halxx@163.com。

2.2 112 例慢性乙型肝炎患者 LSM、HA 与肝组织纤维化分期比较,LSM 及 HA 在 $S_0 \sim S_4$ 之间逐渐增高,且组间比较有统计学意义($P < 0.05$),LSM 及 HA 与肝脏纤维化分期呈显著正相关($r = 0.896, P < 0.01; r = 0.724, P < 0.01$)。C-IV、LN、PCⅢ 3 项与肝脏纤维化分期也呈正相关,但差异无统计学意义。C-IV、LN 在 S_1 期与 S_2 期, S_3 期与 S_0 期比较有统计学意义($P < 0.01, P < 0.05$),PⅢ NP 变化最不显著, S_3 、 S_4 与 S_0 期比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2、3。

2.3 在 112 例研究病例中,LSM 值大于 13 kPa 有 49 例, S_2 (1 例,2%),该病例是由于抗病毒初期,ALT 反跳至 688 U/L,可能影响 FS 检查,导致 LSM 值为 13.6 kPa 而病理纤维化分期只有 S_2 , S_3 (8 例,16.3%), S_4 (40 例,81.7%);LSM < 13 kPa,且病理纤维化分期是 S_4 的有 25 例,全部存在不同程度的肝脏炎症性坏死。

表 1 112 例 CHB 患者炎症程度分级与肝纤维化分期的相关性(n)

纤维化程度分期	炎症活动度分级				合计
	G ₁	G ₂	G ₃	G ₄	
S ₀	3	0	0	0	3
S ₁	3	3	2	0	8
S ₂	1	10	3	0	14
S ₃	0	4	13	5	22
S ₄	4	3	20	38	65

表 2 112 例 CHB 患者 LSM、HA 与肝组织纤维化分期的关系($\bar{x} \pm s$)

纤维化分期	n	LSM (kPa)	HA(ng/mL)
S ₀	3	3.13 ± 0.35	60.67 ± 4.51
S ₁	8	6.74 ± 1.62	87.13 ± 15.53
S ₂	14	10.83 ± 1.58	131.00 ± 105.25
S ₃	22	13.41 ± 5.94 ^a	222.55 ± 160.29 ^a
S ₄	65	16.25 ± 8.09 ^{bc}	269.08 ± 156.38 ^{bc}

^a: $P < 0.05$, ^b: $P < 0.01$, 与 S_1 比较; ^c: $P < 0.01$, 与 S_2 比较。

表 3 112 例 CHB 患者 C-IV、LN、PCⅢ 与肝组织纤维化分期的关系($\bar{x} \pm s, \text{ng/mL}$)

纤维化分期	n	C-IV	LN	PⅢ NP
S ₀	3	66.63 ± 6.81	77.67 ± 11.72	80.00 ± 3.46
S ₁	8	82.88 ± 13.10	92.25 ± 17.24	86.5 ± 24.61
S ₂	14	103.14 ± 15.54	108.93 ± 26.01	101.00 ± 29.84
S ₃	22	119.95 ± 31.20 ^b	110.64 ± 18.52 ^b	121.86 ± 35.98 ^b
S ₄	65	135.85 ± 35.20 ^a	129.54 ± 29.55 ^a	134.69 ± 38.03

^a: $P < 0.01$, 与 S_2 比较; ^b: $P < 0.05$, 与 S_0 比较。

3 讨论

目前多数学者认为,如果肝纤维化能够得到准确诊断、及时治疗,肝纤维化甚至早期肝硬化可以得到逆转。研究肝纤维化诊断的方法有多种,声触诊组织量化、血清纤维化标志物(LN、PⅢ P、CⅣ)等^[4-6]。尽管目前肝活检病理组织学检查依然是诊断肝纤维化和肝硬化的金标准^[7],但仍有一定的有创性

和潜在风险,且难以重复进行,使某些患者不愿接受,取样误差及观察变异(约 10%~20%)也影响病理诊断的准确性^[8],方芳等^[9]认为肝脏 B 超检查可提供肝纤维化非创伤性诊断依据,但有一定的局限性。因此,探寻无创性肝纤维化诊断方法评价肝纤维化程度具有十分重要的意义。FS 利用测定肝脏的僵硬程度来判断肝脏纤维化、肝硬化的分级,其通过使用 50 Hz 的低频脉冲振动波,分析多个部位 2~5 cm 大小的肝脏,之后将结果转换成千帕压力值。肝组织质地越硬,超声切割波在肝内运行的速度越快,得出的弹性千帕值越高。除了弹性测定的千帕数值外,以诊断敏感性为纵坐标,特异性为横坐标,得出的 ROC 曲线下面积(AUROC)也可反映肝组织的弹性。AUROC 面积越大,肝组织质地越硬。目前,慢性肝病肝纤维化程度的评估是判断病情、决定治疗及随访疗效的关键环节。

瞬时弹性成像是具有无创、无痛、快捷诊断肝纤维化的较好方法,不仅可用于肝纤维化的非创伤性诊断,也可用于监测肝脏疾病的发展,还可用于评价抗纤维化治疗的效果^[10-11]。Ziol 等^[12]通过瞬时弹性测定 327 例丙型肝炎患者进行肝纤维化评估,结果表明以 14.6 kPa 和 9.6 kPa 为分界值是诊断肝硬化和重度纤维化的可靠的非创伤性指标。张均倡等^[13]研究发现,随着肝脏疾病的进展,肝脏的弹性值将会逐渐升高,弹性值明显升高者可能预示着肝脏处于明显结节样改变的肝硬化状态,与本文报道基本一致。

FS 检测方法已经进入我国临床试验,对乙型肝炎肝纤维化程度的诊断也正在研究中^[14]。如果将 FS 和 Fibrotest 联合应用可以提高诊断肝纤维化和肝硬化的准确性,优于血清肝纤维化指标、肝功能、血常规及酶学^[15]等多项方法联合早期无创性诊断肝纤维化。目前 FS 还没有确立统一的诊断参考值,对于瞬时弹性测定的结果尚没有形成固定的界限值,需通过临床来积累更多的资料。李林芳等^[16]研究结果表明,既往肝硬化并发症病史及高肝功能 Child-pugh 评分将使肝硬化患者 Fibroscan(R)弹性值升高。此外,FS 检测时患者的身体状况、操作者的技术水平、肝脏的炎症程度等因素对 LSM 值的影响有待于进一步研究。

参考文献:

- [1] Foucher J, chanteloup E, Vergniol J, et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study[J]. Gut, 2006, 55: 403-408.
- [2] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 肝病学会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华肝病杂志, 2000, 8(6): 324-329.
- [3] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 肝病学会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华传染病杂志, 2001, 19: 56-62.
- [4] 冯卉, 张新力, 李猛, 等. 声触诊组织量化和瞬时弹性成像技术诊断肝纤维化的初步研究[J]. 中华超声影像学杂志, 2010, 19(3): 227-230.
- [5] 徐媛媛, 李宜. 血清肝纤维化标志物在肝硬化诊断中的价值[J]. 安徽医药, 2003, 7(1): 50-51.
- [6] 曹碧红, 温帆渊, 叶彩丽. 慢性肝炎患者乙型肝炎病毒复制与肝纤维化标志物的关系[J]. 检验医学与临床, 2008, 5(7): 398-399.
- [7] Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy[J]. N Engl J Med, 2001, 344: 495-500.

雌/孕激素比例失调,使乳腺实质增生过度 and 复旧不全;(2)部分乳腺实质成分中女性激素受体质和量异常,导致这些部分对激素的反应异常,使乳腺各部分的增生程度各异^[1]。既往有采用维生素 E、维生素 B₆、碘化钾、中药等治疗,但疗效不稳定。

三苯氧胺能够治疗乳腺增生病已经得到国内外学者证实,但其不良反应较大,常导致月经紊乱,少数患者可出现深静脉血栓形成,长期应用后发生子宫内膜癌和肝细胞癌的危险性增加,故限制了其在乳腺增生病中的应用^[4]。托瑞米芬是新一代抗雌激素药,其结构和机制与三苯氧胺类似。通过与靶细胞雌激素受体竞争性结合,争夺雌激素受体,从而拮抗雌激素,缓冲雌激素对乳腺的刺激,使乳腺局部雌/孕激素比例趋于平衡,而其不良反应较少见^[5]。但其价格较贵,限制了其在临床的推广应用。本实验中采用每日服用托瑞米芬半片,降低了费用,增加了在临床推广使用的可能性。

甲羟孕酮可补充内源性孕激素的不足,恢复靶器官的正常功能,同时也能抑制垂体前叶泌乳细胞对下丘脑释放激素的反应和促性腺激素的释放,从而减轻对乳腺的刺激和增生。吴诚义和谢明均^[6]证实,经治疗病情改善的乳腺增生病患者体内孕激素水平有所提高,也提示孕激素对本病可能有治疗作用。

本研究中联合应用托瑞米芬和甲羟孕酮,二者均为小剂量,结果显示本方案抗乳腺增生的总有效率优于临床常用的三苯氧胺加乳癖消方案($P < 0.05$),并且具有起效快(平均服药后 3.5 d 自觉症状开始缓解)、完全治愈率高($P < 0.05$)的优点。研究中没有观察到本方案治疗患者具有更高的复发率($P > 0.05$),显示疗效迅速而持久。其不良反应轻微,多在用药的第 1 个月经周期内发生,继续使用多逐渐消失。有研究显示,托瑞米芬能调节血脂代谢,提高血清高密度脂蛋白水平,这与其抗乳腺增生作用间有无关系需要进一步观察^[7]。

虽然上述用药方法能取得较好疗效,但患者用药前多有顾虑:(1)担心西药的不良反应大;(2)这两种药的说明书基本都提示可治疗肿瘤,而没有说明用于治疗乳腺增生病。因此,需要与患者进行详细交流和沟通,在用药前就尽量减除患者的担忧,密切随访,提高依从性,同时这也是对此类患者的一种

治疗^[8]。

小剂量托瑞米芬联合甲羟孕酮治疗乳腺增生病疗效确切,不良反应较小,可为患者节约一定费用,具有临床实用性,但对不同特点的乳腺增生病患者的临床疗效有无差异是本课题组下一步研究的方向。

参考文献:

- [1] 吴孟超,吴在德.黄家驷外科学[M].北京:人民卫生出版社,2008:1154.
 - [2] 刘多.青年乳腺增生症病因及特点探析[J].中医药学刊,2003,21(10):1778-1779.
 - [3] 方志沂.乳腺囊性增生症病与乳腺癌[J].中国实用外科杂志,2000,20(5):265-267.
 - [4] Peters-Engl C, Medl M, Danmayr E, et al. Endometrial cancer after tamoxifen treatment: a descriptive study of 25 breast cancer patients who subsequently developed endometrial cancer[J]. *Anticancer Res*, 1996, 16(58):3241-3245.
 - [5] Harold AH, Morihiko K, Alajos H. Toremifene: An evaluation of its safety profile[J]. *Breast*, 2006, 15(2):142-157.
 - [6] 吴诚义,谢明均.乳增宁胶囊治疗乳腺囊性增生病 162 例临床研究[J].重庆医学,2003,32(3):369-370.
 - [7] Tominaga T, Kimijima J, Kimura M, et al. Effects of toremifene and tamoxifen on lipid profiles in post-menopausal patients with early breast cancer: interim results from a Japanese phase III trial[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2010, 40(7):627-733.
 - [8] Sukharev AE, Ermolaeva TN, Beda NA, The medical social and psychological issues of women with mastopathy [J] *Probl Sotsialnoi Gig Zdravookhranennii Istor Med*, 2009, 3:8-10.
- (收稿日期:2010-08-21 修回日期:2010-10-11)
-
- (上接第 1286 页)
- [8] Bedossa P, Dargere D, Paradis V, et al. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C[J]. *Hepatology*, 2003, 38:1449-1457.
 - [9] 方芳,张本春,王惠菊,等.慢性乙型肝炎肝脏 B 超形态学与肝纤维化的相关性分析[J].山东医药,2009,49(4):87-88.
 - [10] Saito H, Tada S, Nakamoto N, et al. Efficacy of non-invasive elastometry on staging of hepatic fibrosis[J]. *Hepatology Res*, 2004, 29:97-103.
 - [11] Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study[J]. *Gut*, 2006, 55:403-408.
 - [12] Zioli M, Handra-luca A, Kettaneh A, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C[J]. *Hepatology*, 2005, 41:48-54.
 - [13] 张均倡,熊倩,黎凤娇,等.瞬时弹性记录仪 Fibroscan 在慢性病毒性肝炎及肝硬化中的应用[J].中西医结合肝病杂志,2010,20(5):301-302.
 - [14] 王宇,贾继东. Fibroscan 评价肝纤维化进程[J].肝脏,2007,12(5):336-338.
 - [15] 韩亚琴,臧素纲,周玉贵,等.血清 α -醋酸萘酯酶在 160 例肝病中的诊断意义[J].重庆医学,2010,39(3):334-335.
 - [16] 李林芳,戴琳,张琪,等.瞬时弹性记录仪检测肝纤维化影响因素及稳定性分析[J].南方医科大学学报,2008,28(4):595-597.
- (收稿日期:2010-05-12 修回日期:2010-10-10)