

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.36.020

FibroTouch 在慢性肝病中临床的应用及与多参数模型的比较*

明芳,秦刚[△],李民,羌韧,徐建中,赵云
(江苏省南通市第三人民医院肝病科 226006)

[摘要] 目的 评估瞬时弹性超声成像仪(FibroTouch)与多参数模型在慢性肝病肝纤维化诊断中的临床应用价值及 FibroTouch 诊断肝纤维化分期的最佳诊断截点(cutoff)值。方法 2014 年 1 月至 2016 年 10 月该院慢性肝病患者进行肝脏组织活检 48 例,收集血常规、肝功能等血清学指标,同时应用 FibroTouch 进行肝脏弹性测量值(LSM)测量,分析 LSM 与肝纤维化的相关性,cutoff 值与 APRI、FIB-4、FibroIndex 多参数模型诊断效能的比较。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、APRI、FIB-4、FibroIndex 多参数模型与肝纤维化相关($P < 0.05$)。受试者工作特性曲线(ROC)分析,F1~F4 期 FibroTouch 诊断肝纤维化分期的最佳 cutoff 值依次为 6.6、7.7、10.5、15 kPa;诊断有无显著纤维化和肝硬化时的诊断价值优于 APRI、FIB-4、FibroIndex 多参数模型。结论 FibroTouch 在评估慢性肝病患者肝纤维化程度有较高的临床应用价值。

[关键词] 瞬时弹性超声成像;肝炎,慢性;肝硬化;多参数模型

[中图分类号] R512.62

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)36-5101-03

Clinical application of FibroTouch in chronic liver disease and its comparison with multiparameter model*

Ming Fang, Qin Gang[△], Li Min, Qiang Ren, Xu Jianzhong, Zhao Yun

(Department of Liver Diseases, Nantong Municipal Third People's Hospital, Nantong, Jiangsu 226006, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the clinical application value of instantaneous elastic ultrasonic imaging (FibroTouch) and multiparameter model in the liver fibrosis diagnosis of the patients with chronic liver disease, and to determine the best diagnostic cutoff point value of liver fibrosis stage diagnosed by FibroTouch. **Methods** Forty-eight cases of chronic liver disease conducted the liver tissue biopsy. The serological indexes of blood routine and liver function were collected. At the same time the liver stiffness measurement (LSM) was performed by using FibroTouch. The correlation between LSM and liver fibrosis was analyzed. The diagnostic efficiencies were compared between cutoff value with APRI, FIB-4 and FibroIndex multiparameter model. **Results** The liver puncture pathological results served as the gold standard. The Spearman rank correlation analysis showed that LSM, APRI, FIB-4 and FibroIndex multiparameter model were correlated with liver fibrosis ($P < 0.05$). In the receiver operating characteristic (ROC) curve analysis, the cutoff values of stage F1~F4 were in turn 6.6, 7.7, 10.5 and 15 kpa respectively. The diagnostic value for diagnosing whether having obvious fibrosis and liver cirrhosis was superior to APRI, FIB-4 and FibroIndex multiparameter model. **Conclusion** FibroTouch has a higher clinical application value in assessing liver fibrosis degree in the patients with chronic liver disease.

[Key words] FibroTouch; liver disease, chronic; liver cirrhosis; multiparameter model

Fibroscan 是由法国 Echosens 公司研制,基于瞬时弹性成像技术(transient elastography, TE)以检测肝脏组织弹性程度的一种方法,临床上广泛用于肝纤维化检测等^[1],它具有无创、可重复性好、简单快速、易于操作等优点。由清华大学参与研制开发的 FibroTouch 为国内首台肝脏硬度测定仪,它比 Fibroscan 增加了影像引导定位功能,从而提高检测成功率^[2];国内有学者报道两者的诊断准确度相仿^[3-4],但报道较少。

本研究观察 FibroTouch 检测慢性肝病患者肝脏弹性测量值(LSM)的准确性和有效性及 Fibro Touch 诊断肝纤维化分期的最佳诊断截点(cutoff)值的测定,为肝纤维化的非侵袭性检查提供一些临床依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2014 年 1 月至 2016 年 10 月于本院住院行肝组织活检患者 48 例,其中男 28 例,女 20 例,年龄(41.69±12.08)岁,其中包括慢性乙型肝炎、慢性肝炎、病原未定患者,诊断分别符合《慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版)》《病毒性肝炎防治方案(2000 年版)》。排除标准:右肝有弥散

占位性肿瘤者;急性活动性肝炎,或伴有淤胆型肝炎者;脂肪肝患者;失代偿期肝硬化并伴有腹水者,依从性良好。患者签署知情同意书,并通过本院伦理委员会审核。

1.2 方法 收集入组患者血常规、肝功能、凝血功能等血清学指标及肝组织病理标本;应用 FibroTouch 测量肝脏硬度,受试者取仰卧位,最大限度展现肋间隙,用二维影像探头进行肝脏扫描,选取均匀、厚度合适,且无大血管的肝组织,将探极垂直置于肋间隙,测定肝右叶的弹性。被测定部分的厚度至少在 6 cm 以上,测量的深度在 25~45 mm。对于每位受试者,应成功捕获 10 次回波,成功率(成功捕获回波次数/总发射次数)应大于或等于 60%,用弹性值(kPa)表示。B 超引导下采用普利塞 16G 活检针取出患者肝组织长约 1.5 cm,快速置入 10%甲醛溶液中固定,送检,常规苏木素-伊红(HE)染色、网织、Masson 染色;至少在镜下包括 3 个以上汇管区;由本院病理科及南通大学病理教研室各 1 名经验丰富的医师独立阅片后出具病理结果。肝组织纤维化程度的分期,采用国际上常用的 Metavir 评分系统。APRI 模型计算公式为 $APRI = AST(U/L)/PLT$

表 1 入组患者基本情况($\bar{x} \pm s$)

项目	F0 期	F1 期	F2 期	F3 期	F4 期
年龄(岁)	38.86±12.87	38.15±13.79	39.33±11.02	43.00±9.42	50.27±6.513
ALT(U/L)	37.64±18.48	45.31±22.95	57.83±25.52	55.00±28.37	52.36±25.17
AST(U/L)	31.29±12.41	34.15±9.39	49.00±15.45	57.75±18.72	44.27±18.01
G(g/L)	27.96±4.12	27.28±4.45	29.57±3.07	31.83±8.63	31.87±4.98
PLT($\times 10^9/L$)	154.31±70.86	205.69±64.98	182.17±59.03	162.25±96.56	129.00±90.78
凝血酶原时间(PT)(s)	11.41±1.15	11.34±0.89	11.58±0.50	12.04±1.50	11.74±1.18
TBIL($\mu\text{mol/L}$)	13.31±5.93	14.6±5.99	10.39±3.82	21.40±12.90	14.27±3.69
LSM(kPA)	5.52±0.98	6.69±1.39	7.58±2.16	15.35±7.91	18.90±6.37

PT:凝血酶原时间;TBIL:总胆红素

($\times 10^9/L$);FIB-4 模型计算公式为 $FIB-4 = [\text{年龄(岁)} \times \text{AST(U/L)}] / \{[\text{PLT}(\times 10^9/L) \times \text{ALT(U/L)}]^{1/2}\}$;FibroIndex 模型计算公式为 $FibroIndex = 1.738 - 0.064[\text{PLT}(\times 10^4/\text{mm}^3)] + 0.005[\text{AST(U/L)}] + 0.463[\text{G(g/dl)}]$ 。其中天冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、血小板(PLT)、球蛋白(G)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行统计分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,以肝组织病理结果为金标准,利用受试者工作特征性曲线(receiver operating characteristic,ROC)曲线分析 FibroTouch 诊断肝脏纤维化的准确性。曲线下面积(area under curve,AUC)计算 FibroTouch 值诊断肝纤维化的特异度、灵敏度及 cutoff 值,及与多参数模型比较,参数与肝纤维化的相关性分析利用 Spearman 相关分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的基本情况 收集 48 例患者,其中 F0 期患者 14 例,F1 期患者 13 例,F2 期患者 6 例,F3 期患者 4 例,F4 期 11 例。见表 1。

2.2 LSM、APRI、FIB-4、FibroIndex 多参数模型与肝组织病理分期的相关性分析 APRI、FIB-4、FibroIndex 多参数模型与肝脏纤维化程度均相关($r = 0.37, 0.39, 0.34, P < 0.05$),LSM 与肝脏纤维化程度相关程度较高($r = 0.79, P < 0.05$)。

2.3 ROC 分析结果及 cutoff 值测定 以肝脏病理检查为金标准,将 FibroTouch 检测 LSM 根据肝纤维化程度 F0、F1、F2、F3、F4 期进行分组,应用 SPSS17.0 软件对分组数据进行 ROC 分析,AUC 分别为 0.87、0.91、0.96、0.93,结果显示 LSM 对于肝脏纤维化分级的诊断能力较强,尤其对病理分期 $\geq F2$ 期、 $\geq F3$ 期、 $\geq F4$ 期,AUC 均大于 0.9。诊断各期肝纤维化的 cutoff 值见表 2。

表 2 肝纤维化各期的 cutoff 值

项目	cutoff (kPA)	敏感度 (%)	特异度 (%)	AUC	P	95%CI
$\geq F1$ 期	6.6	82.4	92.9	0.87	< 0.05	0.74~0.94
$\geq F2$ 期	7.7	81.0	92.6	0.91	< 0.05	0.79~0.97
$\geq F3$ 期	10.5	80.0	100.0	0.96	< 0.05	0.87~0.99
$\geq F4$ 期	15.0	81.8	97.3	0.93	< 0.05	0.82~0.98

2.4 LSM 与 APRI、FIB-4、FibroIndex 多参数模型比较

从表 3、4 可以看出,对诊断有无显著肝纤维化时 LSM 与

APRI、FIB-4、FibroIndex 模型 AUC 分别为 0.907、0.741、0.754、0.703,诊断肝硬化时 LSM 值与 APRI、FIB-4、FibroIndex 模型 AUC 分别为 0.934、0.744、0.814、0.808;在诊断有无显著纤维化和肝硬化时,LSM 值 AUC 均高于 APRI、FIB-4、FibroIndex 模型,有较高的诊断准确性。

表 3 诊断显著肝纤维化时 LSM 值与多参数模型比较

项目	AUC	SE	P	95%CI
APRI	0.741	0.074 4	< 0.05	0.59~0.86
FIB-4	0.754	0.072 5	< 0.05	0.61~0.87
FibroIndex	0.703	0.076 9	< 0.05	0.55~0.83
LSM	0.907	0.050 9	< 0.05	0.79~0.97

表 4 诊断肝硬化时 LSM 值与多参数模型比较

项目	AUC	SE	P	95%CI
APRI	0.746	0.073 2	< 0.05	0.60~0.86
FIB-4	0.814	0.070 3	< 0.05	0.68~0.91
FibroIndex	0.808	0.063 4	< 0.05	0.67~0.91
LSM 值	0.934	0.039 4	< 0.05	0.82~0.99

3 讨论

肝纤维化是临床常见的弥散性、慢性进行性肝损害,是机体对各种慢性肝损伤的一种创伤修复反应。如不及时诊断和治疗,病情可慢性持续进展,发展成为肝硬化,进而出现肝功能失代偿,出现腹水、肝性脑病等并发症,严重影响患者的生存质量。故而肝纤维化、肝硬化的早期诊断对患者至关重要,才能更准确地掌握治疗时机,而目前评估肝脏纤维化的金标准仍然是肝组织活检,但由于有创性、高成本、取样误差,存在一些可能发生的并发症,不方便随访反复检查等原因,许多患者放弃该项检查。而门诊筛查肝病者肝脏纤维化程度及是否需要治疗主要依赖血清学检查,如 ALT、AST、谷氨酰转氨酶(GGT)、ALB、G、TBIL、直接胆红素(DBIL)、PT、PLT 及肝纤维化指标(Ⅲ型前胶原、层黏蛋白、透明质酸、Ⅳ型胶原)等血清学指标与肝纤维化的进程密切相关,但研究结果各不相同。目前尚没有任何一项单项血清学指标能敏感、准确地反映肝纤维化程度。鉴于此,人们开始积极探索新的诊断方法,以期能提高诊断肝纤维化的准确度,多参数诊断模型采用临床工作中经常使用的血清学指标,获取简单、方便,它们诊断肝纤维化的准确性高于单项血清学指标,其临床重要性已逐渐被众多学者

所公认,临床常用的 APRI、FIB-4、FibroIndex 3 个模型所含参数较少,计算简单方便,与肝组织病理符合率较高备受临床医师的关注,并在《慢性乙型肝炎防治指南》(2015 年版)向广大临床医师推荐。并且世界卫生组织最新颁布的乙型肝炎指南指出,在资源有限的国家或地区可将 APRI 和 FIB-4 用于肝纤维化的评估^[5-6]。虽多参数模型的结果对判别有或无显著肝纤维化有较可靠的参考价值,但血清学检查并不能全面反映肝脏纤维化程度,易受肝脏炎症的干扰,还有部分患者尽管血清酶学改变轻微,但肝脏纤维化程度却很高,仅依靠血清学检查作为评判是否需要治疗的标准易延误治疗时机^[7-8]。所以寻找一种高效、无创、简易、易于操作的评估肝纤维化的方法尤为重要。瞬时弹性成像作为一种快速、便捷、安全、无创的评价肝纤维化的新手段,逐渐成为临床关注的热点^[9],瞬时弹性超声的运用越来越被学术界认可^[10-13]。既往研究表明,瞬时弹性超声成像检测值会受 ALT 水平等因素影响,从而降低其评估肝纤维化分期的准确性^[14-16]。而当慢性肝病患者 ALT、AST 或 TBIL 均小于 2 倍正常值时,瞬时弹性超声成像检测值诊断肝纤维化程度的准确性不受影响^[17]。本研究入组患者 ALT 小于 2 倍正常值, TBIL 小于 2 倍正常值,避免干扰因素,降低其测定值对评估肝纤维化分期准确性的影响。可以看出 FibroTouch 测量患者肝脏硬度,评估纤维化程度, F1 期 cutoff 值为 6.6 kPa, F2 期 cutoff 值为 7.7 kPa, F3 期 cutoff 值为 10.5 kPa, F4 期 cutoff 值为 15.0 kPa, 特异度、灵敏度均较高,与某些报道^[4,17]相近。但由于样本量不多,还需要大样本的临床研究进一步验证。

FibroTouch 在评估有无纤维化、肝硬化时评估准确性较高, AUC > 0.9, 高于 APRI、FIB-4、FibroIndex 多参数模型, 准确性较高。FibroTouch 为国内首台肝脏硬度测定仪, 作为一种新型的检测慢性肝病肝纤维化方法, 其灵敏度、特异度均明显高于既往临床常用的 APRI、FIB-4、FibroIndex 多参数模型, 与肝组织病理改变具有良好的相关性, 可部分替代肝组织病理学检查, 较准确地评估肝脏纤维化程度^[18], 如能与 APRI、FIB-4、FibroIndex 多参数模型及影像学检查等联合应用, 将进一步提高其诊断的准确度^[19-20]。且有学者报道瞬时弹性测定仪对于评估食道静脉曲张的程度, 对预测出血有预测价值^[21]。所以 FibroTouch 在评估肝纤维化程度有较高的临床应用价值, 有较为广阔的应用前景。

参考文献

- [1] Bonder A, Afdhal N. Utilization of FibroScan in clinical practice[J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2014, 16(2):372.
- [2] 欧晓娟, 王晓明, 吴晓宁, 等. FibroTouch 与 FibroScan 在慢性乙型肝炎患者肝纤维化评估中的比较[J]. *中华肝脏病杂志*, 2015, 23(2):103-106.
- [3] 吴娜, 张明媛, 吴瑞红, 等. FibroScan 和 FibroTouch 对肝纤维化程度诊断价值的比较分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2014, 30(7):624-627.
- [4] 袁利超, 邵金华, 郝美娜, 等. 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):425-429.
- [5] World Health Organization. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection[M]. Geneva: World Health Organization, 2015.
- [6] Teshale E, Lu M, Rupp LB, et al. APRI and FIB-4 are good predictors of the stage of liver fibrosis in chronic hepatitis B: the Chronic Hepatitis Cohort Study (CHeCS) [J]. *J Viral Hepat*, 2014, 21(12):917-920.
- [7] 中华医学会传染病寄生虫病学分会和肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案[J]. *中华肝脏病杂志*, 2000, 8(5):324-329.
- [8] 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)[J]. *中华临床感染病杂志*, 2011, 4(1):1-13.
- [9] European AL. EASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C virus infection[J]. *J Hepatol*, 2014, 60(2):392-420.
- [10] 肝硬度评估小组. 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):420-424.
- [11] Jung KS, Kim SU. Clinical applications of transient elastography[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2012, 18(2):163-173.
- [12] 温欣, 王学梅, 王炳元. Fibroscan 对肝纤维化诊断价值的研究进展[J]. *世界华人消化杂志*, 2009, 17(31):3223-3228.
- [13] 张丽涓, 王志毅, 张大志, 等. 瞬时弹性波扫描仪检查在慢性乙型肝炎肝纤维化患者中的应用[J]. *重庆医科大学学报*, 2011, 36(6):721-724.
- [14] Coco B, Oliveri F, Maina AM, et al. Transient elastography: a new surrogate marker of liver fibrosis influenced by major changes of transaminases[J]. *J Viral Hepat*, 2007, 14(5):360-369.
- [15] Das K, Sarkar R, Ahmed SM, et al. "Normal" liver stiffness measure (LSM) values are higher in both lean and obese individuals: a population-based study from a developing country[J]. *Hepatology*, 2012, 55(2):584-593.
- [16] 刘志权, 冯军花, 叶立红, 等. 肝组织炎症对 FibroScan 诊断慢性乙型肝炎患者肝纤维化的影响[J]. *临床肝胆病杂志*, 2013, 29(5):336-338.
- [17] 孟玉丽, 张红旭, 余祖江, 等. 瞬时弹性成像技术与 APRI 指数判定慢性肝病肝纤维化程度的临床研究[J]. *中国实用内科杂志*, 2016, 36(6):485-487.
- [18] Malekzadeh R, Poustchi H. Fibroscan for assessing liver fibrosis: An acceptable alternative for liver biopsy; Fibroscan: an acceptable alternative for liver biopsy[J]. *Hepat Mon*, 2011, 11(3):157-158.
- [19] Wong GL, Wong VW, Choi PC, et al. Increased liver stiffness measurement by transient elastography in severe acute exacerbation of chronic hepatitis B[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2009, 24(6):1002-1007.
- [20] 纪冬, 邵清, 韩萍, 等. 瞬时弹性成像联合血清学标志物检测对肝纤维化的诊断效能分析[J]. *解放军医学杂志*, 2011, 36(11):1136-1138.
- [21] 郭芸蕾, 鲁晓岚, 程妍, 等. 肝脾硬度联合门静脉宽度评估肝硬化[J]. *中华肝脏病杂志*, 2016, 24(1):56-61.