

• 临床检验研究论著 •

FibroScan 联合血清学标志物在肝纤维化诊断中的应用

周剑波

(江苏省江阴市人民医院/东南大学医学院附属江阴医院检验科 214400)

摘要:目的 分析瞬时弹性成像技术(FibroScan)结合血清学标志物检测在肝纤维化诊断中的应用。方法 选取乙型肝炎患者 163 例,进行肝脏活检、常规生化学检测、FibroScan 检测。根据肝脏活检结果将患者分为轻、中、重度肝纤维化及肝硬化 4 组。确定 FibroScan、APRI、FIB-4、FibroScan 联合 APRI 及 FibroScan 联合 FIB-4 诊断不同程度肝纤维化的临界值、敏感度、特异度、阳性预测值及阴性预测值。结果 FibroScan、APRI 及 FIB-4 单独诊断重度肝纤维化及肝硬化的敏感度及特异度较好,单独诊断轻、中度肝纤维化的敏感度欠佳,分别为 54.33%、61.70%、57.52% 和 60.74%、59.49%、63.31%。而 FibroScan 联合 APRI 或 FIB-4 诊断轻、中度肝纤维化的敏感度为 63.94%、65.78% 和 64.56%、66.58%,明显优于 FibroScan 单独诊断时的敏感性。结论 FibroScan 联合 APRI 或 FIB-4 可显著提高对轻、中度肝纤维化的诊断敏感性,对尽早发现肝纤维化并准确判定纤维化程度具有重要作用。

关键词:肝炎,乙型,慢性; 肝硬化; 瞬时弹性成像技术; 生物学标记

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.04.011

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)04-0409-03

Application of FibroScan combined with other serologic markers on the diagnosis of liver fibrosis

Zhou Jianbo

(Laboratory Department, Jiangyin People's Hospital/Southeast University Medical School
Affiliated Jiangyin Hospital, Jiangyin, Jiangsu 214400, China)

Abstract: Objective To determine the usefulness of transient elastography(FibroScan) combined with other serologic markers in diagnosing liver fibrosis. **Methods** 163 patients with hepatitis B virus(HBV) infection were enrolled and detected for liver biopsy, routine biochemical examination and FibroScan. Patients were divided into four groups according to liver biopsy. Sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of FibroScan, APRI, FIB-4 and FibroScan combined with APRI or FIB-4 were applied for diagnosing different stages of liver fibrosis. **Results** Sensitivity and specificity of FibroScan, APRI and FIB-4 for diagnosing severe liver fibrosis and cirrhosis of liver were satisfying. But the sensitivity of FibroScan, APRI and FIB-4 for diagnosing mild liver and moderate liver fibrosis was only 54.33%, 61.70%, 57.52% and 60.74%, 59.49%, 63.31%, respectively. The sensitivity of FibroScan combined with APRI or FIB-4 for diagnosing mild liver and moderate liver fibrosis were 63.94%, 65.78% and 64.56%, 66.58%, which were obviously higher than that obtained using FibroScan alone. **Conclusion** The combination of FibroScan with APRI or FIB-4 could significantly improve the sensitivity of diagnosing mild liver and moderate liver fibrosis, which could be used for diagnosing liver fibrosis early and exactly.

Key words: hepatitis B, chronic; liver cirrhosis; fibroscan; biological marker

在消化系统肿瘤中,肝癌的死亡率仅次于胃癌和食管癌^[1]。而肝纤维化是肝炎向肝硬化、肝癌发展的必经之路。近年来,有国外学者报道及时发现并治疗肝纤维化可以使其发生逆转或消失^[2]。因此,准确诊断和明确肝纤维化的程度对临床治疗和评估预后具有要意义。瞬时弹性成像技术(FibroScan)可定量检测肝纤维化程度^[3],且因其无创、快速、可重复、安全等优点而广泛运用于临床^[4]。然而有报道称,肝脏的硬度除了与纤维化程度相关,还与血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)的波动呈正相关^[5-6],且单纯依靠 FibroScan 诊断肝脏硬度的准确性欠佳^[7]。因此本研究通过对乙型肝炎患者进行观察,旨在探讨 FibroScan 联合天冬氨酸氨基转移酶(AST)/血小板比值(APRI)和 FIB-4 指数对肝纤维化的诊断效能。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2011 年 8 月至 2012 年 3 月在我院确诊的乙型肝炎患者 163 例,符合 2005 年中华医学会肝病学会和感染病学学会制定的《慢性乙型肝炎防治指南》标准^[8],其中男 99 例,女 64 例,年龄范围 41~70 岁,平均年龄 41 岁。所有患

者均行常规生化(肝功、肾功、血常规等)检查、病毒学检测、肝脏病理活检及 FibroScan 检测。

1.2 肝脏活检和肝纤维化病理分期 排除肝脓肿和肝包虫病等疾病,局麻后对患者行经皮肝穿刺活检。采用 16G 活检针采集肝脏组织,长度在 1.5 cm 以上。病理读片由本院经验丰富的病理科医师完成,病理分级参照 METAVIR 评分标准, F0:无纤维化; F1:轻微纤维化; F2:明显纤维化; F3:严重纤维化; F4:肝硬化^[9]。

1.3 FibroScan 检测 患者仰卧位,于右腋前线和腋中线之间的第 7、8、9 肋间,采用法国 ECHOSENS FibroScan 仪器行肝硬度值(LSM)检测。连续进行 10 次有效测量,取中位数 FS 值(kPa)为最终检测结果。四分位数间距(IQR)大于或等于中位数 1/3 和检测成功率小于 60%的结果视为失败,应舍去。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计软件包进行处理,正态分布数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,指标间的比较采用方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。非正态数据以中位数(四分位数间距)表示,非正态分布计量资料的比较应用秩和检验,采用 Lo-

gistic 分析进行风险预测。

2 结 果

2.1 入选患者临床资料见表 1、图 1。入选患者年龄 41~70 (56±11.24) 岁,男 99 例,占 60.73%;女 64 例,占 39.27%。患者按照肝组织纤维化分级分为 4 级:轻度肝纤维化、中度肝纤维化、重度肝纤维化和肝硬化。4 组患者的临床资料均存在统计学上的差异(均 $P < 0.05$),其中 FibroScan 检测的中位数随肝纤维化的严重程度升高而逐渐上升,分别为 4.7、6.6、21.9、

27.1 kPa。

2.2 FibroScan、APRI 及 FIB-4 单独诊断肝纤维化的性能分析见表 2。163 例研究对象中,FibroScan、APRI 及 FIB-4 单独诊断对肝脏硬度的诊断性能分析结果提示,上述 3 种诊断方法对于重度肝纤维化和肝硬化的诊断性能较理想,敏感度为 76.87%~94.62%,特异度为 87.11%~94.03%,而对于诊断轻度及中度肝纤维化的敏感性和特异性能欠佳,敏感度和特异度分别仅为 54.33%~63.31%和 69.60%~76.22%。

表 1 入选患者临床资料

项目	年龄(岁)	ALT(U/L)	AST(U/L)	APRI [△]	FIB-4 [#]	FibroScan(kPa) [*]
轻度纤维化(n=43)	34.23±9.87	63.25±50.17	29.84±18.22	0.56±0.30	1.06±0.47	4.7(3.5~6.1)
中度纤维化(n=61)	40.16±10.12	104.29±80.73	59.50±60.19	1.19±0.46	1.71±0.62	6.6(4.6~11.9)
重度纤维化(n=29)	39.69±11.50	95.43±79.81	97.81±75.25	2.50±0.88	2.69±0.82	21.9(16.7~27.8)
肝硬化(n=30)	46.07±6.38	93.95±72.78	102.83±72.98	2.83±1.01	2.90±0.79	27.1(19.3~31.4)
F	2.483	6.712	17.108	12.591	5.924	14.033
P	0.037	0.029	0.006	0.013	0.030	0.010

△:APRI=(AST/正常值上限×100)/PLT;#:FIB-4=(年龄×AST)/(PLT×ALT1/2);*:FibroScan 值为非正态分布,故表示为中位数(四分位间距)。

表 2 FibroScan、APRI 及 FIB-4 诊断肝纤维化的性能比较

分级	95%CI	临界值(kPa)	敏感度(%)	特异度(%)	阳性预测值(PPV,%)	阴性预测值(NPV,%)
轻度肝纤维化						
FibroScan	0.607~0.701	8.00	54.33	70.33	80.21	51.32
APRI	0.640~0.735	0.76	61.70	76.04	84.53	60.01
FIB-4	0.594~0.683	1.00	57.52	69.60	72.55	54.89
中度肝纤维化						
FibroScan	0.690~0.752	9.46	60.74	70.49	83.32	60.25
APRI	0.713~0.749	0.50	63.31	76.22	90.42	63.59
FIB-4	0.674~0.736	0.99	59.49	72.01	87.25	61.90
重度肝纤维化						
FibroScan	0.911~0.954	11.32	76.87	88.45	70.43	90.19
APRI	0.896~0.935	1.98	84.63	87.11	69.70	89.53
FIB-4	0.934~0.967	2.87	89.78	90.03	61.30	93.01
肝硬化						
FibroScan	0.922~0.970	14.24	90.48	94.03	64.03	95.37
APRI	0.937~0.953	2.01	88.71	92.90	61.29	93.92
FIB-4	0.958~0.969	2.99	94.62	91.09	68.79	94.66

表 3 FibroScan、APRI 及 FIB-4 联合诊断轻中度肝纤维化的性能分析

方法	95%CI	敏感度(%)	特异度(%)	阳性预测值(PPV,%)	阴性预测值(NPV,%)
轻度肝纤维化					
FibroScan	0.607~0.701	54.33	70.33	80.21	51.32
FibroScan 联合 APRI	0.732~0.765	63.94	69.45	79.43	40.50
FibroScan 联合 FIB-4	0.704~0.730	65.78	67.92	68.27	46.83
中度肝纤维化					
FibroScan	0.690~0.752	60.74	70.49	83.32	60.25
FibroScan 联合 APRI	0.729~0.790	66.58	65.13	73.79	53.58
FibroScan 联合 FIB-4	0.745~0.770	64.56	60.37	77.06	55.20

2.3 FibroScan、APRI 及 FIB-4 联合诊断轻中度肝纤维化的性能分析见表 3。与 3 种方法单独诊断相比, FibroScan 联合 APRI 或 FIB-4 诊断轻、中度肝纤维化的特异度无明显改变, 敏感度显著提高。FibroScan 联合 APRI 及 FibroScan 联合 FIB-4 诊断轻度肝纤维化患者的敏感度由单纯 FibroScan 诊断的 54.33% 上升至 63.94% 和 65.78%, 诊断中度肝纤维化患者的敏感性由单纯 FibroScan 诊断的 60.74% 上升至 64.56%, 66.58%。

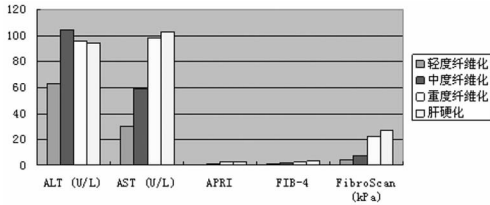


图 1 入选患者临床资料的差异

3 讨论

我国是乙肝病毒感染人数最多的国家, 每年近 30 万人死于肝脏相关疾病, 如肝硬化、肝癌等, 而肝纤维化是肝炎发展至肝硬化、肝癌的必经道路。有学者发现, 在肝纤维化早期给与积极干预能够在一定程度上逆转其纤维化程度^[10-11]。因此, 尽早发现肝纤维化并准确判定纤维化程度对预防肝硬化和肝癌, 降低死亡率有着至关重要的作用。

相对较传统的肝穿刺活检而言, 无创的检测方法更易被大多数乙肝患者接受, 因此探寻一种无创而又能准确判断肝纤维化程度的方法显得尤其必要而迫切。FibroScan 技术以超声技术为基础, 通过检测肝脏硬度来判定其纤维化程度, 因其安全、无创、可重复性强的优点而被广泛用于肝纤维化程度的检测。但有研究发现, FibroScan 技术的准确性并不理想, 尤其是在 ALT 明显升高的患者中, FibroScan 评估肝纤维化程度的准确性显著降低^[12]。单一应用 FibroScan 技术对患者的肝纤维化程度进行测定容易造成误诊。因此, 我们需要探寻多项指标联合检测的方法, 对肝纤维化程度做出准确判断。

本研究发现, 在重度肝纤维化、肝硬化的患者中, FibroScan、APRI、FIB-4 3 种检测方法单独判断肝纤维化程度的准确性是值得肯定的(敏感性为 76.87%~94.62%), 但是在轻度及中度肝纤维化患者中, 其敏感性欠佳, 仅为 54.33%~63.31%。采用 FibroScan 结合 APRI 及 FibroScan 结合 FIB-4 的方法后, 对轻度肝纤维化诊断的敏感性由 54.33% 上升至 63.94% 及 65.78%, 而对中度肝纤维化诊断的敏感性由 60.74% 上升至 66.58% 及 64.56%, 此方法值得在临床上推荐使用。

总之, FibroScan 联合 APRI 或 FIB-4 测定乙肝患者肝纤维化程度的敏感性显著优于 FibroScan、APRI、FIB-4 单独测定

的敏感性, 而特异性无明显改变, 此方法是早期准确判断肝纤维化的可靠途径。鉴于早期症状不明显的乙肝患者并不愿意接受有创的肝脏活检, 从而导致不能准确判断其肝纤维化的程度, 也就不能给与早期干预和治疗。而本研究提出的联合多种无创检测的方法能够为其提供准确判断肝纤维化的有效手段之一。

参考文献

- [1] Scott DR, Levy MT. Liver transient elastography (Fibroscan): a place in the management algorithms of chronic viral hepatitis[J]. *Antivir Ther*, 2010, 15(1): 1-11.
- [2] Kim SU, Lee JH, Kim DY, et al. Prediction of liver-related events using fibroscan in chronic hepatitis B patients showing advanced liver fibrosis[J]. *PLoS One*, 2012, 7(5): 366-376.
- [3] Zhang YG, Wang BE, Wang TL, et al. Assessment of hepatic fibrosis by transient elastography in patients with chronic hepatitis B[J]. *Pathol Int*, 2010, 60(4): 284-290.
- [4] Castera L, Foucher J, Bernard PH, et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13369 examinations [J]. *Hepatology*, 2010, 51(3): 828-835.
- [5] Kim SU, Kim DY, Park JY, et al. How can we enhance the performance of liver stiffness measurement using FibroScan in diagnosing liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis B[J]. *Clin Gastroenterol*, 2010, 44(1): 66-71.
- [6] Coco B, Oliveri F, Maina AM, et al. Transient elastography: a new surrogate marker of liver fibrosis influenced by major changes of transaminases [J]. *Viral Hepat*, 2007, 14(5): 360-369.
- [7] Courane S, Browne JE, Fagan AJ. The effects of fatty deposits on the accuracy of the Fibroscan? liver transient elastography ultrasound system [J]. *Phys Med Biol*, 2012, 57(12): 3901-3914.
- [8] 中华医学会肝病学会、感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南 [J]. *中华内科杂志*, 2006, 45(2): 162.
- [9] Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group [J]. *Hepatology*, 1996, 24(2): 289-293.
- [10] 李诺飞, 杜开春. 血浆同型半胱氨酸和肝纤维化标志物在肝硬化患者中的检测结果 [J]. *国际检验医学杂志*, 2012, 33(2): 231-232.
- [11] 徐海红. 血清对氧酯酶 I 与慢性乙型病毒性肝炎肝纤维化的关系 [J]. *国际检验医学杂志*, 2012, 33(7): 789-790.
- [12] Chen XB, Zhu X, Chen LY, et al. Accuracy of FibroScan for the diagnosis of liver fibrosis influenced by serum alanine aminotransferase levels in patients with chronic hepatitis B [J]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*, 2011, 19(4): 286-290.

(收稿日期: 2012-09-21)

(上接第 408 页)

system affects the expression of Omp25/Omp31 and the outer membrane properties of *Brucella melitensis* [J]. *FEMS Microbiol Lett*, 2010, 303(1): 92-100.

- [9] Gupta VK, Rout PK, Vihan VS. Induction of immune response in mice with a DNA vaccine encoding outer membrane protein (omp31) of *Brucella melitensis* 16M [J]. *Res Vet Sci*, 2007, 82

(3): 305-313.

- [10] Connolly JP, Comerchi D, Alefantis TG, et al. Proteomic analysis of *Brucella abortus* cell envelope and identification of immunogenic candidate proteins for vaccine development [J]. *Proteomics*, 2006, 6(13): 3767-3780.

(收稿日期: 2012-12-09)