

• 综 述 •

肝纤维化无创诊断的研究进展

张仕华¹综述,杜彦丹^{1,2△}审校

(1. 内蒙古民族大学, 内蒙古通辽 028000; 2. 内蒙古林业总医院/

内蒙古民族大学第二临床医学院检验科, 内蒙古牙克石 022150)

关键词: 肝纤维化; 透明质酸; 胶原蛋白; 基质金属蛋白酶**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.05.035**文献标识码:** A**文章编号:** 1673-4130(2017)05-0667-02

肝纤维化是由于病毒性肝炎、药物性肝损伤、酒精性肝病和非酒精性脂肪性肝病等引起的肝细胞发生炎症及坏死等改变,使细胞外基质(ECM)的合成与降解失去平衡,导致纤维结缔组织在肝内过度沉积而引发的一系列病理改变^[1]。肝纤维化早期如果不及时采取干预措施,进一步发展会转变为肝硬化甚至肝癌。目前的观点认为,在肝纤维化早期及时地采取治疗措施,纤维化是可以逆转的^[2]。而肝纤维化诊断的金标准仍然是肝穿刺活检,肝穿刺为有创检验,有一定的局限性,难以在临床上普遍开展^[3]。因此,寻求肝纤维化的无创诊断指标可以有效地指导临床选择治疗方案,评估预后。目前,常用的肝纤维化无创诊断指标有血清学指标和影像学指标。

1 血清学检查

1.1 透明质酸(HA) HA为基质成分之一,由肝星状细胞合成,主要在肝内皮细胞进行分解。HA可以较灵敏地反映肝内生成的纤维含量和肝细胞受损的情况^[4]。有研究表明,HA可以较灵敏地反映肝脏的炎症和慢性纤维化状况,是肝纤维化的检测和药物治疗效果评价的良好指标^[5]。肝细胞受到损伤时,星状细胞被激活,HA合成增多,尤其在慢性肝损伤导致的纤维化中HA显著升高。蔡卫民等^[6]研究中表明,在肝纤维化血清学指标中HA与肝纤维化的符合率最高,在反映肝纤维化程度上明显优于Ⅳ型胶原、Ⅲ型前胶原和层粘连蛋白。

1.2 胶原蛋白 在肝纤维化胶原蛋白血清学检测指标中Ⅲ型前胶原(PCⅢ)和Ⅳ型胶原(Ⅳ-C)的应用较多。PCⅢ反映肝内Ⅲ型胶原的合成,在血清中水平与肝纤维化程度一致,可对肝纤维化程度进行动态检测^[7]。Garcia等^[8]的研究表明PCⅢ不仅在早期肝纤维化的诊断上有意义,在评价慢性肝病的预后上也有意义。但PCⅢ没有组织特异性,对于其他器官导致的纤维化,其水平也升高。Ⅳ-C为基底膜的主要构成成分之一,反映基底膜胶原的更新速率,其水平的变化可以较为灵敏地反映肝纤维化的过程,是肝纤维化早期诊断指标之一^[9]。

1.3 基质金属蛋白酶(MMPs)及其抑制剂(TIMPs) 肝纤维化是由于ECM的合成增多降解减少导致的,而ECM主要是由MMPs和TIMPs进行调节,因此,MMPs和TIMPs之间的比例和种类与肝纤维化的发生发展有着密切的关系^[10]。有研究报道多种MMPs均能在不同程度上降解ECM^[11],通过肝纤维化大鼠模型相关实验证实MMP-1、MMP-8、MMP-13与肝纤维化程度和肝细胞增殖情况明显相关^[12]。也有研究表明MMP-2在降解ECM中发挥着至关重要的作用,MMP-2主要降解胶原中的Ⅰ型胶原和Ⅳ-C^[13]。TIMPs是MMPs的专一抑制剂,MMPs一旦被激活就会受到TIMPs的抑制,以保持二者之间的动态平衡^[14]。肝纤维化时,肝星状细胞被激活,

TIMP-1、TIMP-2的表达增加,对MMPs的抑制作用加强,从而使ECM的降解减少,ECM的沉积增多,进一步导致了肝纤维化的发展^[15]。定量检测血清中MMPs和TIMPs可以很好的了解纤维化的状况^[16]。

2 血清学诊断模型

FibroTest简称FT,于2001年被法国研究小组建立,首先被用于HCV感染患者之后被不断的调整修改,后来广泛应用于各种原因导致的肝纤维化的诊断。具体方法为测定患者血清中 α_2 -巨球蛋白、结合珠蛋白、载脂蛋白-AI、记录总胆红素和谷氨酰转肽酶的数值,结合患者的年龄和性别计算出FT的数值。通过FT值能较好的诊断肝纤维化,Castera等^[17]的研究中报道,FT对严重纤维化和肝硬化的ROC曲线下面积分别为0.90和0.87。有学者研究表明,FT联合瞬时弹性记录仪能更准确地评估慢性乙型患者是否有显著性肝纤维化,提高诊断的特异度和保证诊断准确率^[18]。应用较多的还有FibroSpect II诊断模型,是由美国的Patel等^[19]提出的肝纤维化诊断模型,由基质金属蛋白酶抑制剂-1、透明质酸和 α_2 -巨球蛋白共同组成。Calès等^[20]研究表明,在93例丙型肝炎患者中发现FibroSpect II的ROC曲线下面积为0.879,FibroSpect II的评分与肝纤维化分期相关,当评分 ≤ 25 分可诊断为轻度纤维化;评分 ≥ 85 分可诊断为中重度纤维化。

3 影像学检查

3.1 腹部超声 腹部超声在肝纤维化诊断中具有价格低廉、操作简单、无创等特点比较容易被患者所接受。腹部超声主要从肝脏包膜光滑度、血管走形、胆囊壁状态、脾脏厚度、肋下长度及门静脉主干内径等多方面来评价肝纤维化程度。Jeong等^[21]研究表明,将超声检查和血清学指标联合来评价肝纤维化,能够提高准确性,超声波积分达到7时,诊断准确率为85.9%,特异度高达95.2%。超声检查在肝纤维化的评价中虽然比较直观方便,但其诊断价值仍然未明确,还需要结合其他指标来综合评价。

3.2 瞬时弹性记录仪 瞬时弹性记录仪是在超声诊断基础上建立起来的一种无创、快速诊断的技术。在肝纤维化无创诊断技术中,瞬时弹性记录仪是近年来国际及国内比较推崇非创伤性检查。Afdhal等^[22]研究报道在748例慢性肝炎患者中,比较了肝穿刺活检和瞬时弹性记录仪技术二者在诊断肝纤维化中的准确性,结果显示瞬时弹性记录仪检测技术诊断的准确性要高于肝穿刺活检。Seo等^[23]对慢性病毒性肝炎导致的纤维化中的研究也表明了瞬时弹性记录仪在诊断肝纤维化中的准确性高于肝穿刺活检。有研究表明影像学检查瞬时弹性记录仪的检测值大于10.6 kPa且出现肝损伤的临床症状时,提示

有显著性肝纤维化^[24]。瞬时弹性记录仪检测在诊断肝纤维化中也有一定的局限性,容易受到患者年龄、肥胖等因素的影响,同时对于脂肪肝、胆汁淤积、腹腔积液等的患者检测时受到不同程度的限制。为了提高肝纤维化检测的准确性,瞬时弹性记录仪检测技术还需要联合其他检测方法来综合评价。

4 小 结

目前诊断肝纤维化的金标准仍然是肝穿刺检查,但其为有创检查,穿刺可引起出血、疼痛,甚至可能会损伤体内重要脏器且存在取材部位局限、可重复性差、价格昂贵等缺点,不容易被患者所接受^[25]。鉴于上述原因,近年来,血清学检测指标和影像学检查越来越多地被应用到临床中,二者的联合应用在诊断肝纤维化中有较高的实用价值。肝纤维化的无创检测值得在临床工作中不断地探索和研究,针对不同病因导致的肝纤维化建立不同的诊断模型,以便更好地服务于临床。

参考文献

- [1] Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis[J]. *Gastroenterology*, 2008, 134(6): 1655-1669.
- [2] Minicis SD, Marzioni M, Benedetti A, et al. New insights in hepatocellular carcinoma: from bench to bedside[J]. *Ann Transl Med*, 2013, 1(2): 15.
- [3] 田红娟. 肝纤维化血清学检测指标的研究进展[J]. *中国当代医药*, 2013, 20(9): 26-27.
- [4] Williams JG, Roberts SE, Ali MF, et al. Gastroenterology services in the UK. The burden of disease, and the organisation and delivery of services for gastrointestinal and liver disorders; a review of the evidence[J]. *Gut*, 2007, 56 (Suppl 1): S1-113.
- [5] Manning DS, Afdhal NH. Diagnosis and quantitation of fibrosis[J]. *Gastroenterology*, 2008, 134(6): 1670-1681.
- [6] 蔡卫民, 张彬彬, 翁红雷, 等. 八项肝纤维化血清标志物比较研究[J]. *中华肝脏病杂志*, 2004, 12(4): 219-222.
- [7] Tang N, Zhang Y, Liu Z, et al. Correlation analysis between four serum biomarkers of liver fibrosis and liver function in infants with cholestasis[J]. *Biomed Rep*, 2016, 5(1): 107-112.
- [8] Garcia CB, Rocco PR, Facchinetti LD, et al. What increases type III procollagen mRNA levels in lung tissue: stress induced by changes in force or amplitude[J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2004, 144(1): 59-70.
- [9] 孙蕾. 不同程度肝纤维化患者的血清学检验分析[J]. *临床输血与检验*, 2016, 18(2): 144-145.
- [10] Roderfeld M, Hemmann S, Roeb E. Mechanisms of fibrolysis in chronic liver injury (with special emphasis on MMPs and TIMPs)[J]. *Z Gastroenterol*, 2007, 45(1): 25-33.
- [11] Egeblad M, Werb Z. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression[J]. *Nat Rev Cancer*, 2002, 2(3): 161-174.
- [12] Endo H, Niioka M, Sugioka Y, et al. Matrix metalloproteinase-13 promotes recovery from experimental liver cirrhosis in rats[J]. *Pathobiology*, 2011, 78(5): 239-252.
- [13] 邹蕾蕾, 刘睿, 刘红, 等. MMPs 激动剂和抑制剂对人巩膜成纤维细胞 MMP-1/2 以及 I 型胶原表达的作用研究[J]. *中国眼耳鼻喉科杂志*, 2013, 2(1): 91-95.
- [14] Samuel CS, Summers RJ, Hewitson TD. Antifibrotic Actions of Serelaxin-New Roles for an Old Player[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2016, 37(6): 485-497.
- [15] Hao C, Xie Y, Peng M, et al. Inhibition of connective tissue growth factor suppresses hepatic stellate cell activation in vitro and prevents liver fibrosis in vivo[J]. *Clin Exp Med*, 2014, 14(2): 141-150.
- [16] 山丹. 肝纤维化与 MMPs 及 TIMPs 的研究进展[J]. *中国民族民间医药杂志*, 2015, 24(5): 39-40.
- [17] Castera L. Hepatitis B: are non-invasive markers of liver fibrosis reliable[J]. *Liver Int*, 2014, 34(Suppl 1): S91-96.
- [18] Park MS, Kim SU, Kim BK, et al. Prognostic value of the combined use of transient elastography and fibrotest in patients with chronic hepatitis B[J]. *Liver Int*, 2015, 35 (2): 455-462.
- [19] Patel K, Gordon SC, Jacobson I, et al. Evaluation of a panel of non-invasive serum markers to differentiate mild from moderate-to-advanced liver fibrosis in chronic hepatitis C patients[J]. *J Hepatol*, 2004, 41(6): 935-942.
- [20] Calès P, Oberti F, Michalak S, et al. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis[J]. *Hepatology*, 2005, 42(6): 1373-1381.
- [21] Jeong JY, Kim TY, Sohn JH, et al. Real time shear wave elastography in chronic liver diseases: accuracy for predicting liver fibrosis, in comparison with serum markers[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(38): 13920-13929.
- [22] Afdhal NH, Bacon BR, Patel K, et al. Accuracy of fibroscan, compared with histology, in analysis of liver fibrosis in patients with hepatitis B or C: a United States multicenter study[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13(4): 772-779.
- [23] Seo YS, Kim MY, Kim SU, et al. Accuracy of transient elastography in assessing liver fibrosis in chronic viral hepatitis: A multicentre, retrospective study[J]. *Liver Int*, 2015, 35(10): 2246-2255.
- [24] 张世雄. 彩色多普勒超声及 FibroScan 技术对慢性肝纤维化疾病评价[D]. 大连: 大连医科大学, 2014.
- [25] Ortiz J, Balasubramanian M, Brown T, et al. Liver transplant for neuroendocrine tumor metastatic to the liver: literature review and report of extirpation at 16-year recurrence[J]. *Exp Clin Transplant*, 2015, 13(1): 86-91.

(收稿日期: 2016-10-16 修回日期: 2016-12-20)