

瞬时弹性超声成像技术在慢性乙型肝炎患者 肝纤维化评估中的应用价值

马芝倩, 周晶晶, 傅 鹏, 唐亚丹

[南京中医药大学附属南京医院(南京市第二医院)功能检查科, 江苏 南京 210003]

摘要: **目的** 探讨瞬时弹性超声成像(Fibroscan)技术测定肝脏硬度值(LSM)在慢性乙型肝炎患者肝纤维化程度评估中的意义,为临床诊治提供参考。**方法** 回顾性分析2018年1月至2021年6月南京中医药大学附属南京医院(南京市第二医院)收治的125例慢性乙型肝炎患者的临床资料,所有患者均进行肝穿刺活检、生化检测及Fibroscan测定,根据肝组织病理结果分为无肝纤维化组(28例)、早期肝纤维化组(60例)及进展期肝纤维化组(37例)。比较3组患者血清Ⅲ型前胶原(PC-Ⅲ)、层黏连蛋白(LN)、透明质酸酶(HA)、Ⅳ型胶原(Ⅳ-C)水平及Fibroscan测定LSM、Forns指数、基于4因子的纤维化指数(FIB-4),并分析Fibroscan测定LSM与各项指标的相关性。**结果** 随着肝纤维化病理的进展,无肝纤维化组、早期肝纤维化组、进展期肝纤维化组患者血清PC-Ⅲ、HA、Ⅳ-C水平及Fibroscan测定的LSM、Forns指数、FIB-4均呈升高趋势,且组内两两比较,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);Pearson相关性分析法分析结果显示,Fibroscan测定LSM与Forns指数、FIB-4、PC-Ⅲ、HA、Ⅳ-C、肝纤维化病理分期均呈正相关($r=0.380、0.240、0.415、0.482、0.290、0.335$,均 $P<0.05$);3组患者血清LN水平组内两两比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。**结论** Fibroscan在慢性乙型肝炎患者肝纤维化程度评估中有较高的应用价值,与肝组织病理分期、肝纤维化四项、Forns指数、FIB-4有明显的相关性,对及时发现肝纤维化并准确判定纤维化程度具有重要作用和应用价值。

关键词: 慢性乙型肝炎;肝纤维化;瞬时弹性超声成像技术;肝脏硬度;Pearson相关性

中图分类号: R512.6+2

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2022.05.0109.04

慢性乙型肝炎为临床常见病毒感染性疾病,当乙型肝炎病毒进入人体后可在肝脏聚集并大量复制,释放代谢产物,诱导机体自身免疫系统紊乱,导致慢性炎症的产生。因肝细胞长期受到炎性浸润,促使肝脏中纤维细胞、基底组织发生病理性变化,最终导致肝纤维化,临床需探究有效的检测方法,为其诊断与控制病情发展提供参考^[1]。肝

穿刺活组织检测肝纤维化的准确度高,但创伤大、操作复杂,增加了临床应用的局限性,而血清肝纤维化四项能够灵敏准确地判断出肝脏细胞是否出现受损,可反映肝脏病变的程度^[2]。近年来,随着临床医学的发展与进步,瞬时弹性超声成像(Fibroscan)技术利用超声,通过肝脏组织对低频超声震动波反射而来的弹性数值,来评估肝脏的

作者简介: 马芝倩,大学本科,副主任医师,研究方向:腹部超声。

治疗和预防措施。

参考文献

- [1] 孔宇虹,李元文,杨碧莲,等.带状疱疹后遗神经痛发病相关因素流行病学分析[J].环球中医药,2014,7(12):909-914.
- [2] 陈燕,丁小洁,陈星,等.老年带状疱疹后遗神经痛的发病因素分析及预防[J].老年医学与保健,2018,24(5):494-496.
- [3] 路永红.皮肤性病诊断与治疗[M].成都:四川科学技术出版社,2013:4-5.
- [4] 带状疱疹后神经痛诊疗共识编写专家组.带状疱疹后神经痛诊疗中国专家共识[J].中国疼痛医学杂志,2016,22(3):161-167.
- [5] 刘大船,杨丽丽,吴玉鹏,等.脉冲射频联合普瑞巴林治疗带状疱疹后神经痛的疗效及对血清炎症因子和免疫水平的影响[J].中国现代医学杂志,2020,30(24):24-29.
- [6] 许洁,许纲.带状疱疹后遗神经痛与Th1/Th2细胞因子及血清炎症因子相关性探讨[J].标记免疫分析与临床,2017,24(6):666-669.
- [7] 李玉秋,王琛,韦兰,等.带状疱疹急性期患者血清前炎性细胞因子、免疫球蛋白和T淋巴细胞亚群水平与后遗神经痛的相关性分析[J].河北医药,2020,42(6):805-809.
- [8] 王世民,刘孝兵.带状疱疹伴发后遗神经痛患者外周血p38MAPK、ERK1/2、JNK表达量与细胞因子、疼痛介质的相关性[J].海南医学院学报,2017,23(18):2510-2513.
- [9] 任雨晴.带状疱疹后神经痛患者血清细胞因子水平观察研究[D].上海:上海交通大学,2016.
- [10] 史海军,崔志强.带状疱疹急性期患者血清炎症因子、免疫球蛋白含量与后遗神经痛的相关性[J].海南医学院学报,2017,23(1):89-92.

硬度,对肝纤维化进行准确评估和分期,其具有无创、无痛、快捷、方便床边和门诊检查等优点,并且得到的结果不依赖于操作人员,有较好的重复性,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,同时,还可用于评价抗纤维化疗法的效果^[3-4]。因此,本研究旨在探讨 Fibroscan 技术测定肝脏硬度值 (LSM) 在慢性乙型肝炎患者肝纤维化程度评估中的作用,为临床诊断提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2018 年 1 月至 2021 年 6 月南京中医药大学附属南京医院 (南京市第二医院) 收治的 125 例慢性乙型肝炎患者的临床资料。纳入标准:符合《乙型肝炎》^[5] 中的相关诊断标准者;年龄 > 18 岁者;临床资料完整者等。排除标准:伴有恶性肿瘤或其他严重感染性疾病者;合并药物性肝损伤、肝囊肿、其他类型病毒感染;凝血功能紊乱者;妊娠或哺乳期女性等。本研究经南京中医药大学附属南京医院 (南京市第二医院) 医学伦理委员会审核批准。

1.2 研究方法

1.2.1 肝脏穿刺活检与分组 患者均行肝穿刺活检,标本行石蜡包埋,切片、染色后进行观察,根据《慢性乙型肝炎防治指南 (2015 年更新版)》^[6] 进行肝组织病理分期,包括 F0~F4 共 5 级,F0 表示肝脏未发现纤维化现象;F1 表示穿刺活检发现汇管区呈扩张状态,门静脉具有纤维化发展情况,但未发现纤维间隔;F2 表示穿刺活检发现汇管区呈明显扩张状态,具有纤维化发展情况,且出现纤维间隔;F3 表示穿刺活检发现肝脏整体出现间隔纤维化,甚至小叶结构发生病理性改变,但无硬化结节;F4 可诊断为肝硬化。根据肝组织病理结果分为无肝纤维化组 (F0, 28 例)、早期肝纤维化组 (F1~F2, 60 例) 和进展期肝纤维化组 (F3~F4, 37 例)。无肝纤维化组患者中男性 15 例,女性 13 例;年龄 19~61 岁,平均 (47.46±11.85) 岁;体质指数 (BMI) 19~28 kg/m², 平均 (22.25±1.48) kg/m²。早期肝纤维化组患者中男性 37 例,女性 23 例;年龄 23~67 岁,平均 (47.69±10.71) 岁;BMI 19~27 kg/m², 平均 (22.43±1.50) kg/m²。进展期肝纤维化组患者中男性 23 例,女性 14 例;年龄 25~69 岁,平均 (47.80±11.23) 岁;BMI 19~28 kg/m², 平均 (22.63±1.37) kg/m²。3 组患者一般资料比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$),具有可比性。

1.2.2 生化检测 取所有患者晨起空腹静脉血 2 mL,应用离心机 (安徽中科中佳科学仪器有限公司,型号:SC-3610) 进行离心处理,离心时间为 15 min,离心半径为 13.5 cm,转速为 3 500 r/min,取上层血清,将血清放置于 -80 °C 冰

箱保存,以备检测。采用全自动化学发光测定仪 [安图实验仪器 (郑州) 有限公司,型号:AutoLumo A2000] 检测患者血清 III 型前胶原 (PC-III)、层粘连蛋白 (LN)、透明质酸酶 (HA)、IV 型胶原 (IV-C)、 γ -谷氨酰转肽酶、总胆固醇、天门冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶水平;采用全自动血液细胞分析仪 (深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司,型号:BC-6800Plus) 检测血小板计数水平。

1.2.3 Fibroscan 测定 应用超声诊断仪 (美国 GE 公司,型号:Vivid e) 检测,以肝右叶厚度最大值且未被肋骨遮蔽的部分作为检测点,同时注意避开肝脏周围组织与大血管,向患者强调检测过程中需要屏住呼吸,再利用 Fibroscan 仪于标记处进行 LSM 测量,将探头处涂抹耦合剂,并垂直于检测点放置,可一定程度向探头施加压力,增加检测的准确性,按测量键检测 LSM,多次重复测量,取其中位数作为最终结果。

1.3 观察指标 ①血清肝纤维化指标。观察并比较不同肝纤维化分组患者血清 PC-III、LN、HA、C IV 水平。②观察并比较不同肝纤维化分组患者 LSM 与 Forns 指数^[7]、基于 4 因子的纤维化指数 (FIB-4)^[8]。Forns 指数 = $7.811 - 3.131 \times \ln(\text{血小板计数}) + 0.781 \times \ln(\gamma\text{-谷氨酰转肽酶}) + 3.467 \times \ln(\text{年龄}) - 0.014 \times \text{总胆固醇}$, $\text{FIB-4} = (\text{年龄} \times \text{天门冬氨酸氨基转移酶}) / (\text{血小板计数} \times \text{丙氨酸氨基转移酶}^{1/2})$ 。③相关性分析。通过 Pearson 相关性分析法分析 Fibroscan 测定 LSM 与 Forns 指数、FIB-4、肝纤维化指标、肝组织病理分期的相关性。

1.4 统计学方法 使用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析。计数资料以 [例 (%)] 表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,两组比较采用独立样本 t 检验,多组比较采用 F 检验。通过 Pearson 相关性分析法分析 Fibroscan 测定 LSM 与 Forns 指数、FIB-4、肝纤维化指标、肝组织病理分期的相关性。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清肝纤维化指标比较 无肝纤维化组、早期肝纤维化组、进展期肝纤维化组患者血清 PC-III、HA、IV-C 水平均呈升高趋势,且组内两两比较,差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$);但血清 LN 水平组内两两比较,差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$),见表 1。

2.2 Fibroscan 测定 LSM 与 Forns 指数、FIB-4 比较 无肝纤维化组、早期肝纤维化组、进展期肝纤维化组患者 Fibroscan 测定 LSM 与 Forns 指数、FIB-4 指数均呈升高趋势,且组内两两比较,差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$),见表 2。

2.3 Fibroscan 测定 LSM 与各项指标的相关性分析 Pearson 相关性分析法分析结果显示,Fibroscan 测定 LSM

与 Forns 指数、FIB-4、PC-Ⅲ、HA、Ⅳ-C、肝组织病理分期均呈正相关，差异均有统计学意义（ $r=0.380、0.240、0.415、0.482、0.290、0.335$ ，均 $P<0.05$ ），见表 3。

3 讨论

慢性乙型肝炎患者肝脏细胞长期反复损伤重建，导致肝细胞向纤维化方向发展，而肝纤维化程度与肝脏相关并发症的发生密切相关，早期诊断肝纤维化并进行干预，对控制慢性乙型肝炎病情尤为重要，可避免发展为肝硬化、肝癌。肝脏穿刺活检仍是目前评估肝纤维化与诊断肝硬化的“金标准”，但因其风险性大，使其在肝硬化等终末期肝病患者中的应用明显受限^[9]。

Fibroscan 是一种完全无痛、无创的检测手段，在不给患者造成任何痛苦的前提下，不仅能够得到精确的检测结果，还能够使更多患者及时检测和了解肝纤维化对自身的危害，从而及时把握住最佳治疗时机^[10]。血清肝纤维化四项指标均为细胞外基质的代谢产物，PC-Ⅲ与Ⅳ-C血清含量与肝纤维化活动程度与门静脉压力呈正相关，LN与HA可较准确、灵敏地反映肝内已生成的纤维量与肝细胞受损状况^[11]。本研究结果显示，无肝纤维化组、早期肝纤维化组、进展期肝纤维化组血清 PC-Ⅲ、HA、Ⅳ-C 水平均呈升高趋势，而血清 LN 水平差异无统计学意义，分析原因可能为 LN 并非基底膜组成成分，更易受到肝脏炎症活动指数、新陈代谢等影响。血清肝纤维化四项指标在心脏、

肌肉等病理性重建中仍有大量存在，并非肝脏组织中特异性成分，无法反映肝脏纤维化情况，在慢性乙型肝炎患者肝纤维化程度评估中应用效果有限^[12]。

Fibroscan 测定 LSM 慢性乙型肝炎患者肝纤维化具有无创性、即时性、客观性、可重复性，其原理是利用剪切波在不同纤维化程度的肝脏组织中传播形式会发生改变；慢性乙型肝炎患者肝组织可在探头压力下产生不同的机械形变与传递速度的低频弹性波，进而判断其硬度，一般来说硬度越高，传播速度越快，肝脏肝纤维化程度越高，组织硬度也随之增加，LSM 也随之增加^[13-14]。本研究结果显示，无肝纤维化组、早期肝纤维化组、进展期肝纤维化组 Fibroscan 测定 LSM，Forns 指数、FIB-4 指数均呈升高趋势，且 Fibroscan 测定 LSM 与 Forns 指数、FIB-4 指数、PC-Ⅲ、HA、Ⅳ-C、肝组织病理分期均呈正相关，提示 Fibroscan 测定 LSM 在慢性乙型肝炎患者肝纤维化程度评估中具有良好的应用价值，与血清肝纤维化四项及 Forns 指数、FIB-4 指数等多种肝纤维化评估指标具有良好的相关性。但 Fibroscan 测定 LSM 检测可能受到肥胖、肝脏炎症程度及肋间隙狭窄等多因素影响^[15]，因此临床可综合多项无创检测方案，提高对慢性乙型肝炎肝纤维化程度的检测效果，降低使用创伤性高的肝脏穿刺次数。

综上，Fibroscan 在慢性乙型肝炎患者肝纤维化程度评估中有较高的应用价值，与肝组织病理分期、肝纤维化四

表 1 不同肝纤维化分组患者血清肝纤维化指标比较（ $\bar{x} \pm s$, ng/mL）

组别	例数	LN	HA	Ⅳ-C
无肝纤维化组	28	29.68±8.03	73.25±8.43	33.72±5.39
早期肝纤维化组	60	28.03±7.89	92.82±13.22*	51.11±7.38*
进展期肝纤维化组	37	30.36±9.75	113.44±10.18**	61.83±8.14**
F 值		0.945	99.696	120.930
P 值		>0.05	<0.05	<0.05

注：与无肝纤维化组比，* $P<0.05$ ；与早期肝纤维化组比，** $P<0.05$ 。PC-Ⅲ：Ⅲ型前胶原；LN：层黏连蛋白；HA：透明质酸酶；Ⅳ-C：Ⅳ型胶原。

表 2 不同肝纤维化分组患者 LSM 与 Forns 指数、FIB-4 比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	例数	Fibroscan 测定 LSM(kPa)	Forns 指数 (分)	FIB-4(分)
无肝纤维化组	28	5.12±0.43	6.08±0.83	1.18±0.20
早期肝纤维化组	60	7.71±1.67*	7.14±0.72*	1.42±0.21*
进展期肝纤维化组	37	16.97±3.78**	8.47±1.05**	2.21±0.63**
F 值		247.673	64.420	70.099
P 值		<0.05	<0.05	<0.05

注：与无肝纤维化组比，* $P<0.05$ ；与早期肝纤维化组比，** $P<0.05$ 。Fibroscan：瞬时弹性超声成像；LSM：肝脏硬度值；FIB-4：基于 4 因子的纤维化指数。

表 3 Fibroscan 测定 LSM 与各项指标的相关性分析

项目	Forns 指数	FIB-4	PC-Ⅲ	LN	HA	Ⅳ-C	肝组织病理分期
Fibroscan 测定 LSM	r 值	0.380	0.240	0.415	0.166	0.482	0.290
	P 值	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05

项、Forns 指数、FIB-4 有明显的相关性,对及时发现肝纤维化并准确判定纤维化程度具有重要作用。值得注意的是,本研究为单中心、回顾性研究,Fibroscan 测定 LSM 在慢性乙型肝炎患者肝纤维化程度评估中价值仍有待进一步研究确认。

参考文献

- [1] 徐异彩,伍彦辉,张冉,等.彩色多普勒超声联合 Fibroscan 评分系统在慢性乙型肝炎纤维化诊断中的应用研究[J].影像科学与光化学,2021,39(1): 67-74.
- [2] 徐长志,唐奇远,周文营,等.血清肝纤维化四项联合 Fibroscan 对慢性乙型肝炎肝纤维化的诊断价值[J].中国卫生检验杂志,2018,28(24): 3006-3008,3011.
- [3] 李振挺,李芹,林恢,等. FibroScan 与慢性乙型肝炎肝组织炎症及纤维化程度的相关性研究[J].中西医结合肝病杂志,2016,26(5): 270-271,274.
- [4] EDDOWES P J, SASSO M, ALLISON M, et al. Accuracy of FibroScan controlled attenuation parameter and liver stiffness measurement in assessing steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. Gastroenterology, 2019, 156(6): 1717-1730.
- [5] 齐国海. 乙型肝炎[M]. 北京:中国医药科技出版社,2014: 49-50.
- [6] 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(2015 年更新版)[J]. 临床肝胆病杂志,2015,31(12): 1941-1960.
- [7] 王燕芳,赵杰,周少英,等. Forns 指数、FIB-4、APRI、GPR 对 HBV 感染合并非酒精性脂肪肝病肝纤维化的诊断效能分析[J].解放军医药杂志,2021,33(7): 72-77.
- [8] 李玲,陈玉兰,陈帅,等. Fib-4 指数在非纤维化分期中的研究进展[J].河北医药,2021,43(5): 766-770.
- [9] 郑珍川,许夕海.慢性乙型肝炎患者临床和肝组织病理学特点及影响肝纤维化因素分析[J].实用肝脏病杂志,2018,21(5): 713-716.
- [10] 安红杰,徐金凤,赵崇山. APRI、Fib-4 及 FibroScan 联合诊断慢性乙型肝炎肝纤维化程度的临床应用[J].肝脏,2018,23(10): 909-911.
- [11] 李慧萍,郑雪琴,赵群,等.Ⅲ型前胶原、Ⅳ型胶原、层黏连蛋白和透明质酸酶在诊断肝纤维化程度中的应用[J].检验医学与临床,2019,16(5): 666-668.
- [12] 刘祖明,邹灿.乙型肝炎肝硬化患者 FibroScan 参数与血清炎症指标、胶原代谢指标及纤维化指标的相关性[J].海南医学院学报,2018,24(5): 597-600.
- [13] 曹发明,张照如,王翔. Fibroscan 测定慢性乙型肝炎患者肝硬度值与肝组织活检病理学分期的相关性研究[J].河北医学,2018,24(7): 1223-1226.
- [14] 朱玲斐,马苏亚,邹桂兰,等.实时组织超声弹性成像及瞬时弹性成像相关参数在评价慢性乙型肝炎肝纤维化的应用价值[J].中华医院感染学杂志,2018,28(16): 2435-2438.
- [15] 谢琴秀,徐楠,江晓平,等. FibroScan 对慢性乙型肝炎病毒感染者肝纤维化评估的影响因素分析[J].中华肝脏病杂志,2016,24(9): 659-664.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《现代医学与健康研究电子杂志》专题栏目约稿通知

为了更好地服务读者,加强各个学科的学术交流,2022 年《现代医学与健康研究电子杂志》继续开设专题栏目,内容包括该专题所涉及领域或学科的临床研究论著,以及对学科研究现状、进展的综述等,来稿要求请登录本刊网站(<http://xdyx.ijournals.cn>)查询。我们会在杂志上提前预告部分重点专题,希望各学科的专家、学者以及相关的研究人员踊跃投稿,我们将优先安排(特别提示:专题的刊出不会影响其他来稿的出版)。期待各个专题相关领域的同行能在此分享研究心得,共同促进我国医学学术繁荣。

《现代医学与健康研究电子杂志》2022 年部分重点专题

- | | | |
|--------------|--------------|---------------|
| 第 1 期 骨伤科专题 | 第 4 期 肝胆疾病专题 | 第 7 期 妇科专题 |
| 第 2 期 医工结合专题 | 第 5 期 产科专题 | 第 8 期 肺病专题 |
| 第 3 期 牙科专题 | 第 6 期 检验医学专题 | 第 9 期 甲状腺疾病专题 |