

瞬时弹性成像仪检测肝脏硬度评价慢性乙型肝炎肝纤维化程度的影响因素分析

刘 芳 黄 斌 魏 琳 王珊珊

摘要 **目的** 探讨瞬时弹性成像仪检测肝脏硬度(LSM 值)评价慢性乙型肝炎肝纤维化程度的相关影响因素。**方法** 选取经肝组织穿刺活检确诊的慢性乙型肝炎病毒感染者 144 例,应用瞬时弹性成像仪检测肝脏 LSM 值,同时收集患者一般临床信息及实验室检查指标。将筛选出的自变量进行多元线性回归分析,建立回归方程,并对回归模型进行评估。**结果** 本研究共筛选出 6 个独立预测因子,分别为脾脏肋间厚度、体质量指数、血清白蛋白、总胆红素、凝血酶原时间及 IV 型胶原;多元线性回归方程为 $Y(\text{LSM}) = -24.9 + 0.28X_1 + 0.18X_2 + 0.22X_3 - 0.15X_4 + 0.29X_5 + 0.17X_6$,其中 X_1 为脾脏肋间厚度, X_2 为体质量指数, X_3 为总胆红素, X_4 为血清白蛋白, X_5 为凝血酶原时间, X_6 为 IV 型胶原;决定系数 $R^2 = 0.648$,校正决定系数后调整 $R^2 = 0.609$ 。**结论** 瞬时弹性成像检测 LSM 值时,脾脏肋间厚度、体质量指数、血清白蛋白、总胆红素、凝血酶原时间及 IV 型胶原均可能会对检测结果产生影响。

关键词 乙型肝炎,慢性;肝纤维化;瞬时弹性成像仪;回归方程

[中图分类号] R575;R445.1

[文献标识码] A

Analysis on the influence factors for liver fibrosis with chronic hepatitis B by FibroTouch

LIU Fang, HUANG Bin, WEI Lin, WANG Shanshan

Department of Ultrasound, Xixi Hospital of Huangzhou, Huangzhou 310023, China

ABSTRACT **Objective** To explore the related factors on the degree of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B by FibroTouch detect liver stiffness (LSM value). **Methods** One hundred and forty four-patients with chronic hepatitis B confirmed by liver biopsy were included. The LSM value detected by FibroTouch technique, the general clinical information and blood test were collected and analyzed. Multivariate linear regression analysis was performed to establish the regression equation, and the regression model was evaluated. **Results** The 6 independent predictors selected by multiple linear regression were as follows: spleen intercostals thickness, body mass index (BMI), serum albumin (ALB), total bilirubin (TBil), prothrombin time (PT), type IV collagen (CIV). The regression equation was $Y(\text{LSM}) = -24.9 + 0.28X_1 + 0.18X_2 + 0.22X_3 - 0.15X_4 + 0.29X_5 + 0.17X_6$, X_1 was spleen intercostal thickness, X_2 was BMI, X_3 was TBil, X_4 was ALB, X_5 was PT, X_6 was CIV. The regression model determination coefficient $R^2 = 0.648$, adjust $R^2 = 0.609$. **Conclusion** When FibroScan is performed to detect LSM, spleen intercostals thickness, CIV, ALB, TBil, PT and BMI may have effect on the detection results.

KEY WORDS Hepatitis B, chronic; Liver fibrosis; FibroTouch; Regression equation

瞬时弹性成像仪(FibroTouch)是瞬时弹性成像结合二维影像技术的国产肝纤维化诊断仪,目前已经应用到临床,并取得了良好的诊断价值。本课题组的前期研究^[1-2]也证实 FibroTouch 检测具有较高的准确性,但在实际应用中发现肝脏硬度(LSM 值)易受多项血清学指标的影响,出现一部分检测结果与临床结果不完全相符的

情况,本研究应用多元线性回归分析法探讨影响肝脏 LSM 值的检查指标,旨在为临床提供更有价值的信息。

资料与方法

一、研究对象

选取 2015 年 1~11 月来我院就诊的慢性乙型肝炎

炎病毒感染患者 144 例,其中男 98 例,女 46 例,年龄 18~70 岁,平均 (40.88 ± 11.63) 岁,所有患者均符合 2015 版《慢性乙型肝炎防治指南》^[1] 中的判断标准。排除标准:①合并其他类型肝病者,如甲、丙、戊型肝炎,以及药物性肝炎、自身免疫性肝炎、脂肪肝及酒精性肝病等;②皮下脂肪过厚、植入起搏器、大量腹水患者,以及右上腹有创口未合者和孕产妇;③未行肝穿刺活检的患者。本研究获得我院医学伦理委员会批准。

二、仪器与方法

1. LSM 值的检测:使用肝脏瞬时弹性成像仪(FibroTouch,中国海斯凯尔公司),腹部凸阵探头,频率 3~5 MHz。患者取仰卧位,右手抱头,选择右腋前线至腋中线第七、八、九肋间为检测点,检查者维持探头与扫查部位的垂直和固定,避开脉管系统的肝实质进行测量,嘱受检者平静呼吸,连续有效检测 10 次,取中位数作为最终测定结果。检测要求偏差值小于中值数据的 1/3 且操作成功率 >60%。以上操作均由经专业培训的同位医师完成。

2. 血清学指标的检测:使用贝克曼库尔特 AU 5421 全自动生化仪检测血清谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、血清白蛋白(ALB)、血清球蛋白(GLB)、总胆红素(TBil)、直接胆红素(DBil)、间接胆红素(IBil)、谷酰转氨酶(GGT)、碱性磷酸酶(ALP)及载脂蛋白-A1(ApoA I);希森美康 XE 5000 检测外周血血小板计数(PLT);希森美康 CA 7000 凝血仪检测凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原(FIB);全自动化学分析仪 MAGLUMI 800 检测血清肝纤维化 4 项[透明质酸(HA),层粘连蛋白(LN)、IV 型胶原(CIV)及 III 型前胶原(PⅢNP)]。

3. 肝组织活检:肝组织穿刺活检与以上检查同期进行,在超声引导下进行肝脏穿刺,使用美国 Bard 穿刺活检枪和 16 G 活检针,在 FibroTouch 检测区域进行穿刺活检。活检时获得的肝组织长度 ≥ 15 mm。慢性乙型肝炎肝纤维化程度分期标

准参照 2015 年《慢性乙型肝炎防治指南》^[3] 中有关组织病理学分期标准,S0 期:无纤维化;S1 期:汇管区纤维性扩大,但无纤维间隔形成;S2 期:汇管区纤维性扩大,少数纤维间隔形成;S3 期:多数纤维间隔形成,但无硬化结节;S4 期:肝硬化。

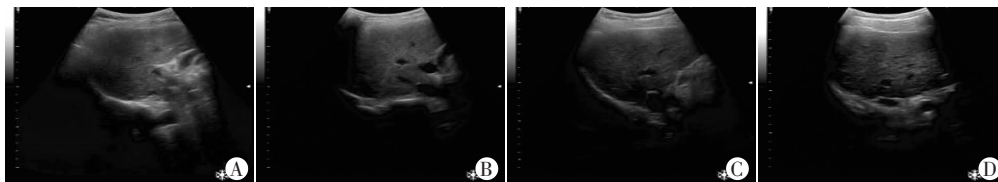
三、统计学处理

应用 SPSS 19.0 统计软件,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,相关性分析采用 Spearman 相关性分析,应用 MedCalc 软件,绘制 ROC 曲线分析 LSM 值诊断慢性乙型肝炎肝纤维化程度的准确性;以肝组织病理切片检查结果为金标准,计算 LSM 值诊断肝纤维化不同分期的敏感性、特异性,以敏感性和特异性之和最大时为最佳截断值。应用多元线性回归分析筛选出独立预测因子,将筛选出的自变量进行多元线性回归分析,建立回归模型,对模型进行方差分析,评估回归模型对肝脏纤维化情况的反映程度。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

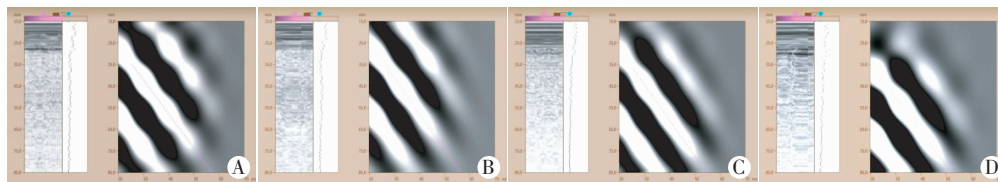
一、一般资料

144 例慢性乙型肝炎肝纤维化患者中,病理学检测结果为:S0 期 10 例,S1 期 33 例,S2 期 36 例,S3 期 39 例,S4 期 26 例。不同肝纤维化病理分期的超声图像、FibroTouch 检查图及病理图见图 1~3。



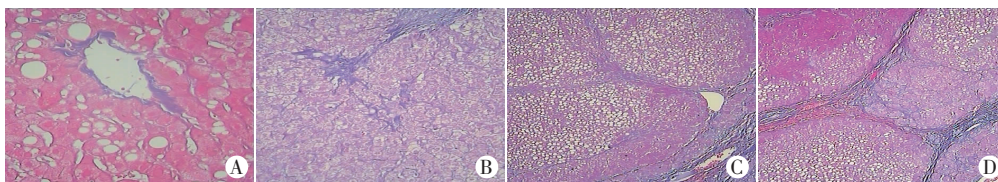
A:S1 期;B:S2 期;C:S3 期;D:S4 期。

图 1 肝纤维化不同分期的超声图像



A:S1 期,LSM 值 7.6 kPa;B:S2 期,LSM 值 8.2 kPa;C:S3 期,LSM 值 11.0 kPa;D:S4 期,LSM 值 15.4 kPa。

图 2 肝纤维化不同分期的 FibroTouch 检查图



A:S1 期;B:S2 期;C:S3 期;D:S4 期。

图 3 肝纤维化不同分期的病理图(Masson 三色染色, $\times 100$)

二、LSM 值与肝纤维化的相关性及其诊断效能分析

144 例慢性乙型肝炎肝纤维化患者中, 肝脏 LSM 值与肝纤维化程度呈正相关($r=0.735, P<0.01$)。LSM 值 >11.2 kPa 时诊断 S2 期肝纤维化的 ROC 曲线下面积为 0.888, 95%CI 为 0.837~0.939, 敏感性为 67%, 特异性为 92%; LSM 值 >11.7 kPa 时诊断 S3 期肝纤维化的 ROC 曲线下面积为 0.881, 95%CI 为 0.824~0.939, 敏感性为 81%, 特异性为 85%; LSM 值 >15.1 kPa 时诊断 S4 期肝纤维化的 ROC 曲线下面积为 0.876, 95%CI 为 0.815~0.938, 敏感性为 93%, 特异性为 73%。见图 4~6。

三、LSM 与一般资料中各指标间的相关性分析

Spearman 相关分析显示 ALT、ApoA I 及 FIB 与 LSM 相关系数的相关性较差, 被剔除; 其余指标均与肝纤维化分期呈显著正相关(均 $P<0.05$), 其中以炎症

分级和 HA 最显著($r=0.637, 0.574$, 均 $P=0.000$)。

四、多元线性回归分析结果

以 LSM 值为因变量, 上述筛选后的指标为自变量, 根据临床实际应用剔除了 GLB、ALB/GLB、DBil、IBil 及 PⅢNP, 最终以年龄、脾脏肋间厚度、BMI、TBil、ALB、AST、GGP、ALP、PLT、AST/ALT、PT、HA、LN 及 CⅣ共 14 项为自变量, 进行多元线性回归分析。见表 1。结果显示脾脏肋间厚度、BMI、TBil、ALB、PT 及 CⅣ为筛选出有统计学意义的独立预测因子, 其容差和方差膨胀因子均表明 6 个指标之间不存在共线性, 且常量有意义, 回归方程为: $Y(\text{LSM}) = -24.9 + 0.28X_1 + 0.18X_2 + 0.22X_3 - 0.15X_4 + 0.29X_5 + 0.17X_6$, 其中 X_1 为脾脏肋间厚度, X_2 为 BMI, X_3 为 TBil, X_4 为 ALB, X_5 为 PT, X_6 为 CⅣ。对模型进行方差分析, 结果显示回归模型总体上

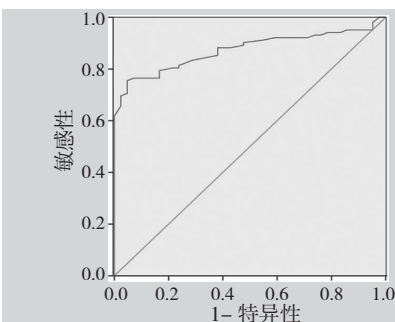


图 4 LSM 值 >11.2 kPa 时诊断 S2 期肝纤维化的 ROC 曲线图

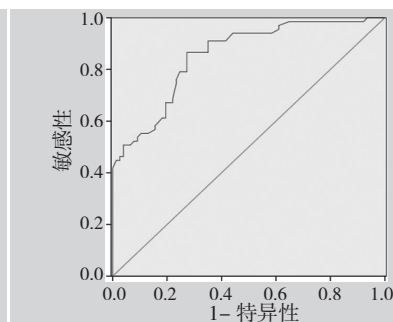


图 5 LSM 值 >11.7 kPa 时诊断 S3 期肝纤维化的 ROC 曲线图

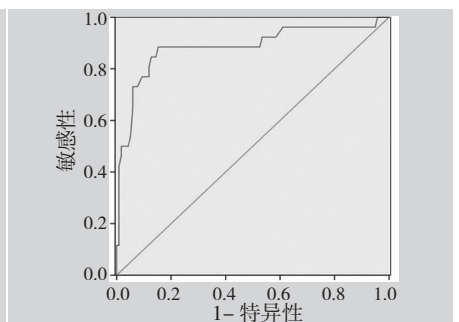


图 6 LSM 值 >15.1 kPa 时诊断 S4 期肝纤维化的 ROC 曲线图

表 1 LSM 影响因素的多元线性回归分析结果

变量	偏回归系数	标准误	标准偏回归系数	t 值	P 值	共线性统计量	
						容差	方差膨胀因子
常量	-24.291	7.368	-	-3.297	0.001	-	-
年龄	0.013	0.036	0.024	0.364	0.717	0.674	1.483
脾脏肋间厚度	0.221	0.049	0.280	4.516	0.000	0.734	1.363
BMI	0.337	0.111	0.182	3.035	0.003	0.782	1.278
TBil	0.159	0.045	0.223	3.528	0.001	0.703	1.422
ALB	-0.154	0.067	-0.148	-2.316	0.022	0.690	1.450
GGT	0.006	0.009	0.048	0.699	0.486	0.602	1.662
ALP	0.001	0.010	0.009	0.138	0.891	0.634	1.579
AST	0.003	0.015	0.014	0.226	0.822	0.762	1.312
PLT	0.004	0.007	0.042	0.623	0.535	0.619	1.616
PT	1.532	0.374	0.289	4.098	0.000	0.565	1.771
AST/ALT	0.754	1.157	0.042	0.652	0.515	0.684	1.463
HA	0.006	0.011	0.055	0.552	0.582	0.285	3.513
LN	0.008	0.039	0.014	0.203	0.839	0.632	1.582
CⅣ	0.038	0.019	0.165	2.000	0.048	0.414	2.415

BMI: 体质量指数; TBil: 总胆红素; ALB: 血清白蛋白; GGT: 谷酰转氨酶; ALP: 碱性磷酸酶; AST: 谷草转氨酶; PLT: 血小板计数; PT: 凝血酶原时间; HA: 透明质酸; LN: 层粘连蛋白; CⅣ: Ⅳ型胶原。

有统计学意义 ($F=16.447, P<0.001$), 该回归模型决定系数 $R^2=0.648$, 校正决定系数后调整 $R^2=0.609$ 。

讨 论

近年来, 超声弹性成像技术已成为肝纤维化无创诊断的重要手段之一, 瞬时弹性成像技术是应用最多的一种, 主要有 FibroScan 和 FibroTouch。FibroScan 是由法国 Echosens 公司 2002 年研发的测定肝脏硬度的纤维化扫描仪; FibroTouch 是由我国清华大学联合海斯凯尔公司研发的具有独立知识产权的瞬时弹性成像结合二维影像技术的国产肝纤维化诊断仪。目前关于 FibroScan 的研究较多, 其作为一种无创检查手段被临床广泛应用于评估肝纤维化程度, 并已纳入国内外多个慢性乙型肝炎防治指南^[4-5]。FibroTouch 在弹性成像的同时增加了影像引导定位功能, 而且采用了宽频探头, 提高了检测的准确率、成功率及效率, 更符合临床的需求^[6-7], 目前在判断肝纤维化程度上已取得了良好的诊断价值。

但在实际应用中 LSM 值易受多个因素影响, 如 ALT、AST 及 TBil 等指标, 肝脏炎症活动或胆汁淤积均可影响 LSM 值的测量^[8-9]。Millonig 等^[10]对 35 例急性肝损伤患者行 FibroTouch 检测, 发现在急性肝损害中, 即使无明显肝纤维化, LSM 值依然会升高, 甚至达到肝硬化的界值, 当治疗后肝功能得到改善, LSM 值也逐渐下降, 分析原因可能是肿胀、炎症、水肿等因素使短期内肝脏的静水压升高所致。我院自开展 FibroScan 检测以来, 也发现部分病例 LSM 值与临床诊断或肝穿病理结果不符。本研究旨在从众多临床信息及实验室检查指标中寻找影响 FibroTouch 检测的因素。

本研究搜集了一般临床资料、常规超声、实验室检查指标及肝穿刺结果共二十多项指标, 首先通过 Spearman 相关分析, 剔除掉了相关性较差的 ALT、ApoA I 及 FIB。然后进行多元线性回归分析, 最终以 14 个指标为自变量, LSM 值为因变量, 构建回归模型, 筛选出脾脏肋间厚度、BMI、TBil、ALB、PT 及 C IV 6 个指标可能会对检测结果产生影响, 其容差和方差膨胀因子均表明 6 个指标之间不存在共线性, 且常量有意义, 该回归模型决定系数 $R^2=0.648$, 校正决定系数后 $R^2=0.609$, 提示该模型具有良好的拟合度。

本研究结果与既往文献^[11]报道也有不同之处, 即 ALT 与 AST 并未入选独立预测因子, ALT 更是第一步就被剔除了, 究其原因, 一是 ALT 和 AST 升高到一定程度才对纤维化的反映有意义, 文献^[12]中也将 ALT 升高大于 2 倍或 5 倍上限为节点讨论, 本研究并未将其

进行分类, 待今后进一步深入研究; 二是样本数量偏少, 而且自变量数量较多, 故 ALT 或 AST 所占比重较小, 不足以从众多指标中筛选出来。

综上所述, 本研究认为 FibroTouch 检测 LSM 值时, 脾脏肋间厚度、BMI、TBil、ALB、PT 及 C IV 值可能会对检测结果产生影响, 但对于影响因素的探讨仍有待进一步的大样本多中心研究, 对于 LSM 值的解读应参考临床及实验室检查综合考虑, 而不能仅根据 LSM 值判断肝脏纤维化程度。今后研究有待进一步提高诊断肝纤维化程度的准确率、效率及各种病因引起的慢性肝病疾病范围, 最大程度地控制肝纤维化的进展。

参考文献

- [1] 刘芳, 魏琳, 黄斌, 等. 瞬时弹性成像技术联合血清学指标对慢性乙型肝炎肝纤维化的诊断价值研究[J]. 中国全科医学, 2016, 19(25): 3039-3044.
- [2] 刘芳, 魏琳, 王珊珊, 等. 瞬时弹性成像技术和声辐射力脉冲成像技术对慢性乙型肝炎肝纤维化的诊断价值[J]. 浙江大学学报(医学版), 2016, 7(13): 416-421.
- [3] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 更新版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(12): 888-905.
- [4] Patrick I, Kim PC, Mona M, et al. Applicability and variability of liver stiffness measurements according to probe position[J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(27): 3398-3404.
- [5] Cobbold JF, Morin S, Taylor-Robinson SD. Transient elastography for the assessment of chronic liver disease: ready for the clinic[J]. World J Gastroenterol, 2007, 13(36): 4791-4797.
- [6] Afdhal NH, Curry M. Technology evaluation: a critical step in the clinical utilization of novel diagnostic tests for liver fibrosis[J]. J Hepatol, 2007, 46(4): 543-545.
- [7] Kemp W, Roberts S. Feasibility and performance of the FibroScan XL probe[J]. Hepatology, 2012, 55(4): 1308-1309.
- [8] Liang XE, Chen YP, Zhang Q, et al. Dynamic evaluation of liver stiffness measurement to improve diagnostic accuracy of liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis B acute exacerbation[J]. Viral Hepatol, 2011, 18(12): 884-891.
- [9] Wong GL, Wong VW, Choi PC, et al. Increased liver stiffness measurement by transient elastography in severe acute exacerbation of chronic hepatitis B[J]. Gastroenterol Hepatol, 2009, 24(6): 1002-1007.
- [10] Millonig G, Reimann FM, Friedrich S, et al. Extrahepatic cholestasis increases liver stiffness (FibroScan) irrespective of fibrosis[J]. Hepatology, 2008, 48(5): 1718-1723.
- [11] 耿晓霞, 林健梅, 杨兴祥, 等. 肝脏瞬时弹性超声诊断 ALT 小于 2 倍正常上限慢性 HBV 感染者肝纤维化的影响因素分析[J]. 实用医院临床杂志, 2015, 12(2): 34-36.
- [12] 曹天高. 慢性 HBV 携带者肝组织病理与血清 ALT、AFP、HBsAg、HBV DNA 水平的相关性研究[D]. 浙江大学, 2010.

(收稿日期: 2017-01-20)