

声辐射力脉冲成像评价不同丙氨酸氨基转移酶水平酒精性肝病肝纤维化程度的研究

张大鹏 陈敏 皋月娟 李猛 王瑞芳

摘要 目的 探讨声辐射力脉冲成像(ARFI)技术评价不同丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平酒精性肝病患者肝纤维化程度的临床价值。方法 选取经肝脏穿刺活检确诊的酒精性肝病患者 99 例,根据血清 ALT 水平分为 ALT 升高组 55 例和 ALT 正常组 44 例,应用 ARFI 技术检测两组肝脏弹性,以病理诊断结果为金标准,比较不同 ALT 水平的酒精性肝病患者的肝脏弹性值;绘制 ARFI 诊断酒精性肝病肝纤维化程度的受试者工作特征曲线并计算曲线下面积,确定其诊断界值,分析 ARFI 值与肝纤维化程度和炎症程度的相关性。结果 99 例患者中,肝纤维化 S0 期~S4 期的 ARFI 值分别为 (0.99 ± 0.11) m/s、 (1.15 ± 0.12) m/s、 (1.42 ± 0.36) m/s、 (1.89 ± 0.67) m/s、 (2.11 ± 0.54) m/s,差异有统计学意义($P < 0.01$);除 S0 期与 S1 期、S3 期与 S4 期外其余各期两两比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。ALT 正常组中诊断肝纤维化程度 \geq S3 期和 S4 期的曲线下面积均稍高于 ALT 升高组(0.979 vs. 0.837, 0.981 vs. 0.839),但差异均无统计学意义。ALT 正常组 ARFI 诊断肝纤维化 \geq S2 期、 \geq S3 期和 S4 期的界值分别为 1.237 m/s、1.269 m/s、1.413 m/s, ALT 升高组相应界值分别为 1.330 m/s、1.395 m/s、1.653 m/s。相关性分析结果表明,肝脏 ARFI 测值与肝纤维化程度和肝脏炎症程度均呈正相关($r=0.685$ 、 0.636 , 均 $P < 0.001$)。结论 酒精性肝病患者肝脏 ALT 水平对 ARFI 技术诊断其肝纤维化程度有一定影响,建议临床应用 ARFI 诊断时需综合考虑患者的肝功能水平。

关键词 声辐射力脉冲成像;丙氨酸氨基转移酶;酒精性肝病;肝纤维化

[中图分类号]R445.1;R575.2

[文献标识码] A

Effect of alanine transaminase levels on liver fibrosis degree in patients with alcoholic liver disease assessed by acoustic radiation force impulse

ZHANG Dakun, CHEN Min, GAO Yuejuan, LI Meng, WANG Ruifang

Department of Ultrasound, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China

ABSTRACT Objective To investigate the effect of different alanine transaminase (ALT) levels on liver fibrosis degree assessed by acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography in patients with alcoholic liver disease (ALD). **Methods** According to ALT levels, 99 cases with ALD confirmed by liver biopsy were divided into high ALT level group ($n=55$) and normal ALT level group ($n=44$). The liver stiffness of all patients was assessed by ARFI elastography. Referring to the histologic fibrosis stage on liver biopsy, the effect of different ALT levels on diagnosis of liver fibrosis degree in ALD by ARFI were compared. All the ARFI values were assessed by ROC curve analysis, the corresponding cut-off values was calculated and compared. The correlations of ARFI values and liver histological fibrosis, necroinflammatory activity were also analyzed. **Results** The ARFI values of S0~S4 of liver fibrosis in 99 cases were (0.99 ± 0.11) m/s, (1.15 ± 0.12) m/s, (1.42 ± 0.36) m/s, (1.89 ± 0.67) m/s, (2.11 ± 0.54) m/s, respectively. The difference was statistically significant ($P < 0.01$). Except for S0 and S1, S3 and S4, there were significant difference between any two groups (all $P < 0.05$). The area under ROC curve (AUROC) of severe fibrosis (\geq S3) and cirrhosis (S4) in normal ALT level group were higher than those in high ALT level group (0.979 vs. 0.837, 0.981 vs. 0.839). But the difference had no statistical significance. The cut-off values for ARFI elastography in high ALT level group were 1.330 m/s for \geq S2, 1.395 m/s for \geq S3 and 1.653 m/s for S4, these in normal ALT level group decreased to 1.237 m/s for \geq S2, 1.269 m/s for \geq S3 and 1.413 m/s for S4. Relevant analysis

基金项目:首都临床特色应用研究专项课题(Z161100000516174)

作者单位:100091 北京市,中国中医科学院西苑医院超声科(张大鹏);解放军第三〇二医院超声科(陈敏、皋月娟、李猛、王瑞芳)

results showed that the relationships were significant positive between ARFI values and liver histological fibrosis, necroinflammatory activity in patients with ALD ($r=0.685, 0.636, \text{all } P<0.001$). **Conclusion** The ALT levels has a certain influence in the diagnosis of liver fibrosis degree in ALD by ARFI, so we should consider the patient's liver function in the clinic.

KEY WORDS Acoustic radiation force impulse; Alanine transaminase; Alcoholic liver disease; Liver fibrosis

近年来酒精性肝病的发病率快速增高,临床准确量化评估酒精性肝病肝纤维化程度对其治疗和预后均有重要意义。声辐射力脉冲成像(acoustic radiation force impulse, ARFI)作为新型的弹性成像技术,在无创评估慢性肝病肝纤维化程度方面具有重要的临床价值。血清丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)水平与肝脏的炎症活动程度密切相关,是肝细胞损伤、炎症活动度的重要指标^[1]。本研究以病理组织学诊断结果为金标准,探讨 ARFI 技术评价不同 ALT 水平酒精性肝病患者肝纤维化程度的临床价值,以期 ARFI 技术在酒精性肝病的临床诊断和疗效观察中的应用提供客观依据。

资料与方法

一、研究对象

选取 2013 年 11 月至 2016 年 11 月我院经病理确诊的酒精性肝病患者 99 例,男 93 例,女 6 例,年龄 18~64 岁,平均(40.73±9.49)岁。诊断标准均参照并符合中华医学会肝病分会《酒精性肝病诊疗指南》^[2];均排除其他病毒性、自身免疫性及非酒精性脂肪性肝病。根据患者 ALT 水平,分为 ALT 正常组(ALT≤40 U/L)44 例和 ALT 升高组(ALT>40 U/L)55 例,两组年龄、性别比、总蛋白、白蛋白、总胆红素、总胆固醇、甘油三酯、血糖等指标比较差异均无统计学意义。本研究经我院医学伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

二、仪器与方法

1. 仪器:使用西门子 Acuson S 2000 彩色多普勒超声诊断仪,凸阵探头,频率 1.5~4.0 MHz;穿刺活检使用美国巴德 Magnum 自动活检枪,配备 16 G 穿刺针。

2. ARFI 检查:受检者屏住呼吸,取平卧位,选择肝脏右前叶行超声检查,保持探头与扫查部位垂直并固定,取样深度距离肝包膜 1.0~2.0 cm,选取肝右叶避开脉管系统的肝实质,测量 9 次,取平均值作为 ARFI 值。所有检测均由同一名医师完成。

3. 穿刺活检:所有患者均于 ARFI 检查后 1 周内对 ARFI 测值部位行超声引导下肝脏穿刺活检,采用自动活检枪经皮肝脏穿刺,取样组织置于 10% 甲醛溶液中固定后切片染色。肝纤维化程度和炎症程度的分级标准依照 2010 年中华医学会肝病学会制订的《酒

精性肝病诊疗指南》标准^[2],将肝纤维化程度分为:S0 期,无纤维化;S1 期,腺泡 3 带局灶性或广泛的窦周/细胞周纤维化和中央静脉周围纤维化;S2 期,纤维化扩展到门管区,中央静脉周围硬化性玻璃样坏死,局灶性或广泛的门管区星芒状纤维化;S3 期,腺泡内广泛纤维化,局灶性或广泛的桥接纤维化;S4 期,肝硬化。将肝脏炎症程度分为:G0 期,无炎症;G1 期,腺泡 3 带呈现少数气球样肝细胞,腺泡内散在个别点灶状坏死和中央静脉周围炎;G2 期,腺泡 3 带明显气球样肝细胞,腺泡内点灶状坏死增多,出现 Mallory 小体,门管区轻至中度炎症;G3 期,腺泡 3 带广泛的气球样肝细胞,腺泡内点灶状坏死明显,出现 Mallory 小体和凋亡小体,门管区中度炎症伴和(或)门管区周围炎症;G4 期,融合性坏死和(或)桥接坏死。

三、统计学处理

应用 SPSS 17.0 统计软件,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,行 Mann-Whitney 检验;计数资料以例表示,两两比较行 χ^2 检验,多组间比较行 Kruskal-Wallis 检验。相关性分析采用 Spearman 相关分析法。绘制 ARFI 诊断酒精性肝病患者肝纤维化程度的受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,以病理结果为金标准,计算 ARFI 诊断酒精性肝病肝纤维化的诊断效能及其界值。两组曲线下面积比较行 Z 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、肝脏穿刺病理结果

99 例酒精性肝病患者经肝脏穿刺活检获得病理结果,其纤维化程度分期:S0 期 2 例,S1 期 37 例,S2 期 35 例,S3 期 16 例,S4 期 9 例;肝脏炎症分期:G1 期 53 例,G2 期 25 例,G3 期 21 例。

二、不同肝纤维化分期 ARFI 值比较及其诊断效能

99 例酒精性肝病患者中肝纤维化 S0 期~S4 期的 ARFI 值分别为(0.99±0.11)m/s、(1.15±0.12)m/s、(1.42±0.36)m/s、(1.89±0.67)m/s、(2.11±0.54)m/s,各组比较差异有统计学意义($P<0.01$)。见图 1~4。除 S0 期与 S1 期、S3 期与 S4 期外其余各组间两两比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。

以病理结果为金标准,绘制 ARFI 诊断酒精性肝

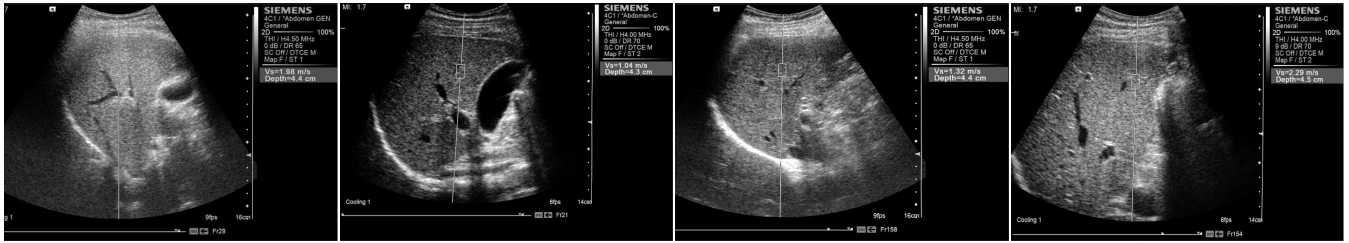


图 1 酒精性肝病 S1 期患者 ARFI 值为 1.04 m/s 图 2 酒精性肝病 S2 期患者 ARFI 值为 1.32 m/s 图 3 酒精性肝病 S3 期患者 ARFI 值为 1.98 m/s 图 4 酒精性肝病 S4 期患者 ARFI 值为 2.29 m/s

病肝纤维化程度的 ROC 曲线,其评价肝纤维化程度 \geq S2 期、 \geq S3 期和 S4 期的曲线下面积分别为 0.846、0.875 和 0.893,相应的诊断界值分别为 1.27 m/s、1.40 m/s 和 1.65 m/s。见表 1。

三、不同肝脏炎症分期 ARFI 值比较

99 例酒精性肝病患者的肝脏炎症分期的 ARFI 值分别为:G1 期(1.21 \pm 0.21)m/s,G2 期(1.52 \pm 0.55)m/s,G3 期(1.98 \pm 0.55)m/s,差异有统计学意义($P<0.01$);各期两两比较,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。

四、ALT 正常组与 ALT 升高组 ARFI 值比较及其诊断界值

ALT 正常组和 ALT 升高组的 ARFI 值分别为 (1.28 \pm 0.33)m/s、(1.58 \pm 0.58)m/s,两组比较差异有统计学意义($P<0.001$)。

ALT 正常组诊断肝纤维化 \geq S3 期和 S4 期的 ROC 曲线下面积分别为 0.979、0.981,稍高于 ALT 升高组 (0.837、0.839),但差异无统计学意义。ARFI 诊断 ALT 正常组肝纤维化 \geq S2 期、 \geq S3 期和 S4 期的界值分别

为 1.237 m/s、1.269 m/s、1.413 m/s;ARFI 诊断 ALT 升高组肝纤维化 \geq S2 期、 \geq S3 期和 S4 期的界值分别为 1.330 m/s、1.395 m/s、1.653 m/s,此时其诊断效能比较差异均无统计学意义。见表 2。

五、相关性分析

相关性分析结果表明,酒精性肝病患者肝脏 ARFI 值与肝纤维化程度和肝脏炎症程度均呈正相关($r=0.685$ 、 0.636 ,均 $P<0.001$),见图 5。

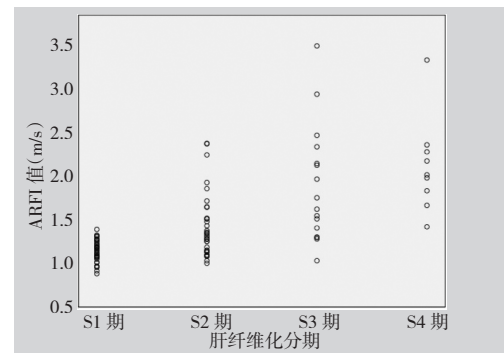


图 5 肝脏 ARFI 值与酒精性肝病肝纤维化分期相关性散点图

表 1 ARFI 技术对酒精性肝病各期肝纤维化的诊断效能

肝纤维化分期	诊断界值(m/s)	曲线下面积	95%可信区间	敏感性	特异性	阳性预测值	阴性预测值
\geq S2 期	1.27	0.846	0.772~0.921	0.77	0.85	0.89	0.70
\geq S3 期	1.40	0.875	0.791~0.959	0.84	0.82	0.62	0.93
S4 期	1.65	0.893	0.824~0.961	0.89	0.84	0.36	0.99

表 2 两组 ARFI 技术诊断酒精性肝病各期肝纤维化的诊断效能

组别	曲线下面积	诊断界值(m/s)	敏感性	特异性	阳性预测值	阴性预测值
ALT 正常组						
\geq S2 期	0.804	1.237	0.667	0.842	0.667	0.667
\geq S3 期	0.979	1.269	1.000	0.917	0.667	1.000
S4 期	0.981	1.413	1.000	0.923	0.500	1.000
ALT 升高组						
\geq S2 期	0.840	1.330	0.667	0.950	0.971	0.528
\geq S3 期	0.837	1.395	0.857	0.760	0.600	0.927
S4 期	0.839	1.653	0.857	0.797	0.315	0.981

讨 论

肝纤维化作为酒精性肝病发展的重要阶段,具有潜在进展为肝硬化的危害性,但若及时采取措施干预,也存在一定的可逆性,故准确诊断其分期对酒精性肝病的临床治疗和预后具有重要意义。肝脏穿刺活检是诊断肝纤维化程度的“金标准”,但因其有创,临床难以普及。ARFI 操作简易、无创、准确性高、可重复性强,通过检测剪切波速度来估计组织弹性模量^[3]。目前应用 ARFI 技术评价肝纤维化程度的报道^[4-7]多集中在慢性病毒性肝炎领域,对酒精性肝病的定量诊断报道尚少。本研究旨在探讨 ARFI 技术在不同 ALT 水平的酒精性肝病肝纤维化诊治中的临床价值。

本研究结果发现,ARFI 技术诊断酒精性肝病肝纤维化 \geq S2 期、 \geq S3 期和 S4 期的曲线下面积分别为 0.846、0.875 和 0.893,ARFI 值与肝纤维化程度呈正相关($r=0.685, P<0.001$),表明 ARFI 技术评价酒精性肝病肝纤维化程度具有较高的诊断效能。Kiani 等^[8]应用 ARFI 技术诊断酒精性肝病中度纤维化、重度纤维化和肝硬化的曲线下面积分别为 0.87、0.86 和 0.89,本研究结果与其基本一致。ARFI 在检测肝脏弹性时可以避开肝内脉管系统,且不易受肋间隙宽度、腹水及皮下脂肪厚度等因素的干扰^[9],即使针对重度肥胖(体质量指数 $>30 \text{ kg/m}^2$)患者,ARFI 技术也能成功测得其肝脏弹性^[10]。故本研究认为 ARFI 技术作为无创评价酒精性肝病肝纤维化程度的方法,具有广泛的临床价值。

本研究结果显示酒精性肝病患者的肝脏 ARFI 值不仅与肝纤维化程度相关,还与肝组织的炎症损害程度呈正相关($r=0.636, P<0.001$)。ALT 水平与肝脏的炎症活动程度密切相关,是肝细胞损伤、炎症活动度的重要指标,其反映肝脏炎症活动度的价值要更优于其他酶^[11]。本研究对 99 例酒精性肝病患者分组后发现,ALT 升高组的 ARFI 值显著高于 ALT 正常组($P<0.01$)。分析其原因,ALT 升高时提示肝脏处于炎症受损状态,此时肝细胞变性、气球样变及肝组织肿胀,肝内毛细胆管胆汁淤积,毛细胆管张力增大,导致肝脏硬度增加,进而引起肝脏的弹性产生变化。本研究结果显示,ALT 升高组 ARFI 技术诊断相同肝纤维分期的 ROC 曲线下面积稍低于 ALT 正常组,ARFI 诊断界值高于 ALT 正常组。Yoon 等^[11]应用 ARFI 技术对慢性病毒性肝炎的研究中也发现了类似现象,即在诊断中度肝纤维化和肝硬化时,ALT 升高组的诊断界值均高于 ALT 正常组。笔者认为这是由于肝炎伴随 ALT 升高时,最显著

的病理特点是肝细胞的肿胀、组织的炎性浸润和水肿,这些改变对肝脏弹性检测造成直接影响,出现肝脏弹性测值升高。本研究结果提示肝功能异常也可一定程度影响酒精性肝病患者的 ARFI 值,因此建议在临床应用 ARFI 弹性技术评估酒精性肝病肝纤维化程度时,需要综合考虑患者的肝功能水平。

综上所述,ARFI 技术可无创、准确地量化评估酒精性肝病患者的肝纤维化程度,指导酒精性肝病的诊疗和预后评估。但酒精性肝病患者的 ALT 水平会对 ARFI 技术诊断肝纤维化程度产生一定程度的影响,所以在临床应用中应结合患者的不同肝功能状态,参照不同诊断界值进行客观评估。

参考文献

- [1] 万学红,卢雪峰.诊断学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013:265.
- [2] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组.酒精性肝病诊疗指南(2010年修订版)[J].中华肝脏病杂志,2010,18(3):167-169.
- [3] Goertz RS, Sturm J, Zopf S, et al. Outcome analysis of liver stiffness by ARFI (acoustic radiation force impulse) elastometry in patients with chronic viral hepatitis B and C [J]. Clin Radiol, 2014, 69(3):275-279.
- [4] Gani RA, Hasan I, Sanityoso A, et al. Evaluation of acoustic radiation force impulse (ARFI) for fibrosis staging in chronic liver diseases [J]. Acta Med Indones, 2017, 49(2):128-135.
- [5] Silva Junior RG, Schmillevitch J, Nascimento Mde F, et al. Acoustic radiation force impulse elastography and serum fibrosis markers in chronic hepatitis C [J]. Scand J Gastroenterol, 2014, 49(8):986-992.
- [6] Kohla MAS, Abbasy M, Abozeid M, et al. Assessment of liver fibrosis with acoustic radiation force impulse imaging versus liver histology in patients with chronic hepatitis C: a pilot study [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2017, 29(8):951-955.
- [7] Friedrich-Rust M, Buggisch P, de Knegt RJ, et al. Acoustic radiation force impulse imaging for non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B [J]. J Viral Hepat, 2013, 20(4):240-247.
- [8] Kiani A, Brun V, Lainé FA, et al. Acoustic radiation force impulse imaging for assessing liver fibrosis in alcoholic liver disease [J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(20):4926-4935.
- [9] Cheah MC, McCullough AJ, Goh GB. Current modalities of fibrosis assessment in non-alcoholic fatty liver disease [J]. J Clin Transl Hepatol, 2017, 5(3):261-271.
- [10] Fierbinteanu Braticевичi C, Sporea I, Panaitescu E, et al. Value of acoustic radiation force impulse imaging elastography for non-invasive evaluation of patients with non-alcoholic fatty liver disease [J]. Ultrasound Med Biol, 2013, 39(11):1942-1950.
- [11] Yoon KT, Lim SM, Park JY, et al. Liver stiffness measurement using acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography and effect of necroinflammation [J]. Dig Dis Sci, 2012, 57(6):1682-1691.

(收稿日期:2017-11-15)