

文章编号 1006-8147(2015)06-0507-03

论 著

FibroTest 与肝纤维化 4 项指标评价慢性乙型肝炎纤维化的研究

申晓敏,王春妍,程晓静

(天津市第二人民医院检验科,天津 300192)

摘要 目的:探讨采用 FibroTest(FT)与肝纤维化 4 项指标(肝纤 4 项)两种检测方法判断慢性乙型肝炎肝纤维化程度的意义。方法:留取 90 例慢性乙型肝炎患者血清,受试者均于同期进行肝穿刺活检,依据活检分期进行分组,分别检测 $\alpha 2$ 巨球蛋白、结合珠蛋白、 γ -谷氨酰转肽酶、总胆红素和载脂蛋白 A I 5 个指标,根据性别及年龄计算 FT 值,同时检测血清肝纤 4 项(透明质酸、层粘蛋白、III 型前胶原、IV 型胶原),评价 FT 值和肝纤 4 项在慢性乙型肝炎肝纤维化程度判断中的价值。结果:肝脏病理纤维化分期为 S0 期 5 例(5.55%)、S1 期 49 例(54.44%)、S2 期 24 例(26.67%)、S3 期 7 例(7.78%)、S4 期 5 例(5.56%)。90 例患者 S0、S1、S2、S3、S4 期的各个检测值两两比较,差异具有统计学意义, $P<0.001$ 。各检测值与肝脏病理分期呈正相关($P<0.01$)。结论:FibroTest 联合肝纤 4 项在慢性乙型肝炎肝纤维化程度判断中有一定价值。

关键词 肝硬化;乙型肝炎病毒;FibroTest;肝纤维化 4 项指标

中图分类号 R512.6+2

文献标志码 A

Diagnostic value of FibroTest combined with four serum liver fibrosis biomarkers for liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B

SHEN Xiao-min, WANG Chun-yan, CHENG Xiao-jing

(Department of Clinical Laboratories, The Second People's Hospital of Tianjin, Tianjin 300192, China)

Abstract Objective: To investigate the diagnostic value of FibroTest combined with 4 serum liver fibrosis biomarkers for liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B (CHB). **Methods:** Serum samples were collected from 90 CHB patients who underwent liver biopsy. Serum samples were tested for five indicators including $\alpha 2$ -macroglobulin ($\alpha 2M$), haptoglobin (HAP), γ -glutamyl peptidase (GGT), total bilirubin (BIL) and apolipoprotein A I (Apo A I) and then the FT values as well as the age and sex of patients were calculated. Four serum liver fibrosis biomarkers included hyaluronan, laminin, procollagen III, type IV collagen were tested. The diagnostic values of FibroTest and four serum liver fibrosis biomarkers for liver fibrosis in CHB patients were evaluated. **Results:** There were 5 cases (5.55%) in the S0 stage (the pathological stage of liver fibrosis), 49 cases (54.44%) in the S1 stage, 24 cases (26.67%) in the S2 stage, 7 cases (7.78%) in the S3 stage and 5 cases (5.56%) in the S4 stage. The values were significantly different between any two of the five stages (S0-S4) (all $P<0.001$). A positive correlation was found between the values and liver pathological stage ($P<0.01$). **Conclusion:** The combination of FibroTest and four serum liver fibrosis biomarkers can evaluate liver fibrosis in CHB patients.

Key words liver cirrhosis; hepatitis B virus; FibroTest; four serum liver fibrosis biomarkers

肝纤维化是肝病发展的重要阶段,慢性肝病诊疗过程中常常根据肝脏纤维化程度的分期来选择不同的治疗方案。肝纤维化的程度也被临床上用于评价治疗疗效。通过肝穿刺吸取肝活组织进行病理学检测是纤维化分期的金标准。但是作为一种有创的检查,患者接受程度较差,不能多次进行,并且根据吸取组织部位的不同,病理医生的个人专业素质差异容易造成检测结果的偏差^[1],以上的原因使得有创活检不能常规开展,因此,临床实践中迫切要求开展无创性检查判断肝纤维化程度。血清肝纤维

化 4 项指标(肝纤 4 项)包括透明质酸(hyaluronan, HA)、层粘蛋白(laminin, LN)、III 型前胶原(procollagen III, PIII)、IV 型胶原(type IV collagen, IV-C)的检测常常被用来判断患者肝纤维化的程度,评价诊疗的疗效,被多数学者认为是较为可靠的检测指标。FibroTest,简称 FT,是基于血清学的检测数据判断肝脏纤维化的模型,国外研究数据主要来自于慢性丙型肝炎群体,对于乙型肝炎、肝硬化、肝癌群体的研究较少,而国内乙型肝炎患者群体庞大,研究的意义很大。因此本文选取了 90 例已经确诊慢性乙型肝炎的患者,检测肝纤 4 项和 FT 值,探讨两种不同的检测手段判断肝脏纤维化的可行性。

作者简介 申晓敏(1979-),女,主管检验技师,硕士,研究方向:生化检验;E-mail:shenxiaomin420@163.com。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择 2011 年 8 月-2013 年 8 月在天津市第二人民医院住院,符合《慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版)》诊断标准^[2]的确诊病例 90 例。男 55 例,女 35 例;年龄 18~67 岁,平均年龄(36.75±12.24)岁。所有患者除乙型肝炎病毒外其他嗜肝病毒均未检出,同时血清 HBsAg 和 HBV DNA 6 个月以上持续表达阳性。血清采集均在肝组织活检当天或前一天完成。

1.2 试剂及方法

1.2.1 FT 值计算 肝活组织检查当天或前一天采集不抗凝血液 5 mL,4 000 r/min,5 min 分离血清检测。采用德国西门子公司生产 BNP 生化分析仪检测载脂蛋白 A1(apoA I)、α2-巨球蛋白(α2-MG)、结合珠蛋白(HP)的值,试剂盒为德国西门子公司原装进口。TBil 和 GGT 为本院生化常规检测结果,所用

仪器为日立 7180 生化分析仪。同时收集病人年龄、性别数据,计算公式:FT 值=4.467×log(α2-MG)-1.357×log(HP)+1.017×log(GGT)+0.0281×(年龄)+1.737×log(TBil)-1.184×(apoA I)+0.301×(性别,男=1、女=0)-5.540。

1.2.2 肝纤 4 项 肝活组织检查当天或前一天留取的不抗凝血液 5 mL,4 000 r/min,5 min 分离血清,采用放射免疫法检测 HA、LN、PⅢ、IV-C 表达水平。

1.2.3 肝脏活组织病理检查 活检组织要求取 6 个以上汇管区,切片长度大于等于 1.5 cm,标本经过固定、包埋,进行苏木精、伊红、网状纤维和 Masson 纤维染色。按照 Scheuer 分期将 90 例病例分为 S0、S1、S2、S3 和 S4 组。由本院两名有经验的病理医师盲法读片进行诊断,直到最终病理诊断的结果相同为止。病理 HE 染色见图 1。

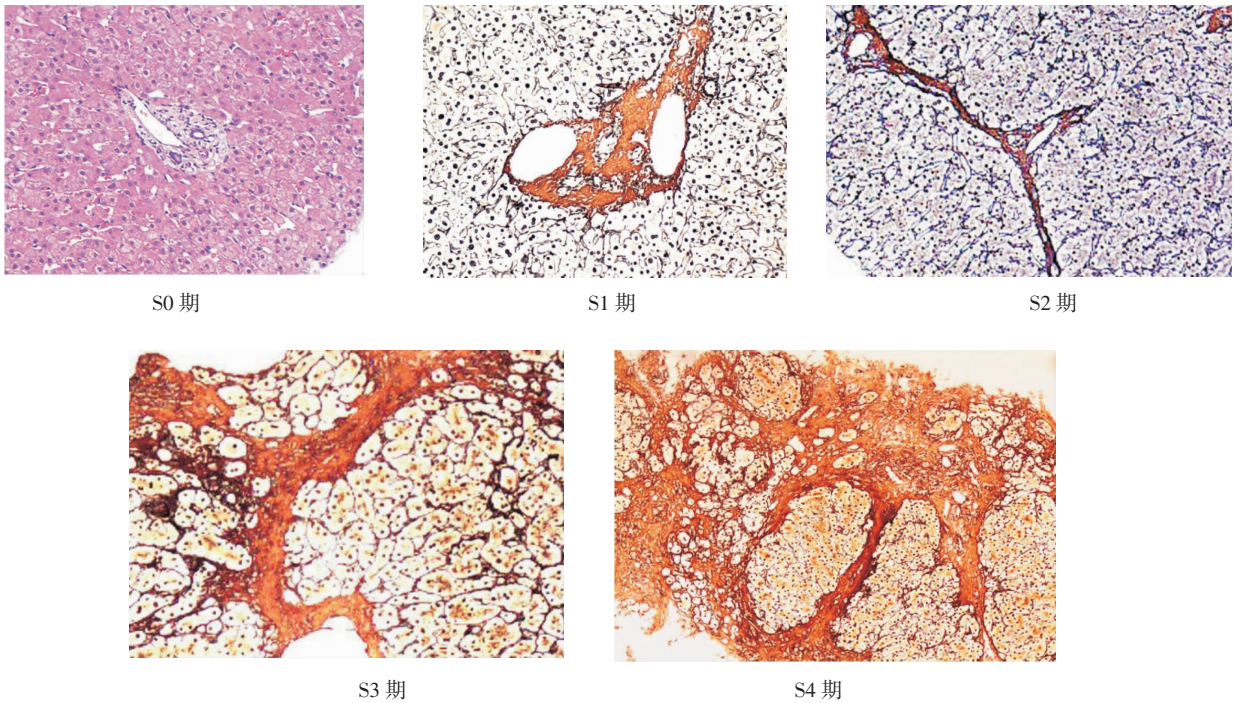


图 1 肝脏活组织 HE 染色病理图 (×200)

Fig 1 HE staining of liver biopsy pathological picture(×200)

1.3 统计方法 数据采用 SPSS15.0 统计软件分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组间采用 ANOVA 单向方差分析。各个检测值与肝脏病理分期相关性采用 Spearman 相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肝脏病理结果 90 例患者肝纤维化分期:S0 期 5 例(5.55%)、S1 期 49 例(54.44%)、S2 期 24 例(26.67%)、S3 期 7 例(7.78%)、S4 期 5 例(5.56%),

见表 1。

表 1 90 例慢性乙型肝炎患者肝脏病理结果 (n)

炎症分级		纤维化分期				
		S0	S1	S2	S3	S4
G0	0	0	0	0	0	0
G1	33	4	26	2	0	1
G2	49	1	23	17	5	3
G3	8	0	0	5	2	1
G4	0	0	0	0	0	0

2.2 FT 及 HA、LN、PⅢ、Ⅳ-C 的测定结果 见表 2。

表 2 各组 FT 及 HA、LN、PⅢ、Ⅳ-C 的测定结果 ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

Tab 2 Determination of FT and HA, LN, PⅢ, Ⅳ-C ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	例数	FT	HA	LN	PⅢ	Ⅳ-C
S0	5	-0.67±0.99	62.2±9.68	88±7.59	76.40±18.55	72.40±6.35
S1	49	-0.32±1.09	67.68±15.77	103.90±13.52	84.80±26.64	74.00±17.22
S2	24	0.74±1.46	98.54±35.57	112.88±12.77	99.83±44.96	98.54±31.58
S3	7	0.76±1.22	234.29±108.00	167.86±45.11	139.00±63.52	171.57±84.45
S4	5	1.15±1.06	330.4±159.75	172.80±77.49	187.00±18.22	209.20±33.16
F		5.058	44.675	19.953	32.861	12.323

S0、S1、S2、S3、S4 期的各个检测值两两比较,差异具有统计学意义, $P < 0.001$

从表 2 可以得出各检测值随着肝脏纤维化程度增高有升高的趋势,但是各检测值对于不同分期的评价效果不同,各检测值对于区分 S0 和 S1 期效果均不明显,对于区别无或轻度肝纤维化价值略低。

2.3 FT 及 HA、LN、PⅢ、Ⅳ-C 的测定结果与肝脏病理分期的相关性 各个检测值与肝脏病理分期呈正相关,差异均有统计学意义。FT ($r=0.430, P < 0.001$), HA ($r=0.676, P < 0.001$), LN ($r=0.484, P < 0.001$), PⅢ ($r=0.321, P < 0.05$), Ⅳ-C ($r=0.649, P < 0.001$)。

3 讨论

肝纤维化是机体对慢性肝损伤的修复反应,肝纤维化的发生和转归是多种因素共同作用的结果。由致病因子刺激引起慢性肝损害,细胞因子网络失调和细胞外间质代谢异常,肝内弥漫性细胞外基质过度沉淀,最终导致肝纤维化乃至肝硬化,患者预后与纤维化的程度密切相关。实际诊疗中纤维化程度也是医生判断治疗方案的重要依据。早期识别肝纤维化,能够为早期采取恰当有效干预措施提供参考。准确的提供病人肝纤维化程度能够优化治疗方案,使患者的肝纤维化过程延缓,延长生存期,提高生活质量^[3]。肝组织病理活检能够直观观察到肝组织的病理改变,因而成为肝纤维化检测的金标准。无创的血清学检测能够较好地反映肝纤维化程度,能够替代有创诊断,更易被病人接受。

肝纤 4 项(HA、LN、PⅢ、Ⅳ-C)属于针对细胞外基质的相关检测指标,是目前较为成熟的检测指标。有学者研究了肝纤 4 项在不同肝病患者表达水平^[4-5],但是大多采用临床诊断分组,包括健康组、肝炎、肝硬化、肝癌组。本研究采用诊断金标准病理分期,更能真实地反应患者肝纤维化程度,因此研究结果更具有说服力。本研究发现肝纤 4 项的值与肝

纤维化病理分期具有良好的相关性。FT 模型是由法国 Imbert-Bismut 研究小组建立于 2001 年,采用 a2M、HAP、GGT、BIL 和 Apo AI 5 项联合检测,再通过年龄和性别进行调整,可得 FT 数值,该值可预示肝纤维化的程度和发展过程,明显提高诊断的准确性。Myers 等^[6]认为,FT 能准确预测慢性乙型肝炎患者肝组织纤维化程度,准确率可达到 92%,46%的患者通过 FT 值检测免于进行肝活组织检查。Munteanu^[7]和 Poynard 等^[8]研究表明慢性丙型肝炎患者检测 FT 值能够较好地反映肝脏纤维化的程度,同时也可用于其他肝病患者。但是在不同肝纤维化分期 FT 值的诊断准确率不同。程晓静等^[9-10]将 S2~S4 期设定为显著纤维化组,S3~S4 期为严重肝纤维化组并得出结论,FT 值诊断显著肝纤维化组的准确率更高。可能的原因一是样本量少产生的偏倚,二是 HBV DNA 高水平复制及肝脏炎症的影响。

FT 值检测和肝纤 4 项检测都是无创性检测,易于多次检测,并且能够被病人接受,两种检测手段联合起来能够弥补单一检测项目的不足,提高肝纤维化的检出率、准确率和减少漏检,能够更好地为临床诊疗提供可靠的依据。

参考文献:

- [1] 郭争捷,常建东,王卫民,等.声触诊组织量化技术诊断肝纤维化[J].中国介入影像与治疗学,2012,9(10):718
- [2] 中华医学会肝病学分会、感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版)[J].临床肝胆病杂志,2011,27(1):1
- [3] 叶小萍,冉海.声触诊组织量化技术无创评估肝纤维化的研究进展[J].中国介入影像与治疗学,2012,9(4):311
- [4] 许为民.TBA 以及肝纤四项在肝病中的检测意义[J].齐齐哈尔医学院学报,2011,32(4):554
- [5] 贾晓娟,许泽清,南永刚,等.肝纤四项在乙肝携带的肝病患者血清中的表达情况[J].中外医学研究,2013,11(9):41
- [6] Myers R P, Tainturier M H, RATZIU V, et al. Prediction of liver histological lesions with biochemical markers in patients with chronic hepatitis B[J]. J Hepatol, 2003, 39(2):222
- [7] Munteanu M. Noninvasive biomarkers FibroTest actitest for replacing invasive liver biopsy: the need for change and action[J]. J Gastrointest Liver Dis, 2007, 16(2):173
- [8] Poynard T, de Ledinghen V, Zarski J P, et al. Relative performances of FibroTest, fibroscan, and biopsy for the assessment of the stage of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: a step toward the truth in the absence of a gold standard[J]. Hepatology, 2012, 56(3):541
- [9] 程晓静,陆伟,侯伟,等.FibroTest 联合 FibroScan 对慢性乙型肝炎肝纤维化的诊断价值[J].临床肝胆病杂志,2014,30(5):424
- [10] 张砚,王春妍,程晓静,等.FibroTest 在慢性乙型肝炎肝纤维化程度判断中的应用[J].山东医药,2014,54(19):12

(2015-04-24 收稿)