超声弹性模量联合 FIB－4 对乙肝肝硬化诊断价值分析

陈杉杉　刘　洋　王艺桦　陈　颖　李鑫淼　张树华

摘　要　目的　研究脾脏、肝脏弹性模量及肝纤维化 4 因子指数(FIB－4)对乙肝肝硬化的诊断价值。**方法**　选取 2020 年 10 月～2021 年 8 月华北理工大学附属医院收治的 107 例慢性乙肝患者,根据临床诊断结果分为肝炎组及肝硬化组,分析两组脾脏、肝脏弹性模量及 FIB－4 的差异以及各参数与肝硬化的相关性。并绘制脾脏、肝脏弹性模量及 FIB－4 单独及联合诊断肝硬化的 ROC 曲线。**结果**　肝硬化组脾脏弹性模量、肝脏弹性模量及 FIB－4 均高于肝炎组,差异有统计学意义($P<0.05$)。相关性分析表明,脾脏、肝脏弹性模量、FIB－4 均与肝硬化之间呈正相关,其中肝脏弹性模量相关系数最高。脾脏弹性模量、肝脏弹性模量及 FIB－4 诊断肝硬化的曲线下面积分别为 0.89、0.94 和 0.87,各参数联合诊断效能均大于单一指标。**结论**　脾脏、肝脏弹性值及 FIB－4 对乙肝肝硬化有良好的诊断价值,且联合诊断肝硬化效果大于单一诊断。

关键词　肝硬化　肝脏弹性　脾脏弹性　肝纤维化参数模型

中图分类号　R445.1　　**文献标识码**　A　　**DOI**　10.11969/j.issn.1673-548X.2022.04.020

Diagnostic Value of Ultrasound Elastography Combined with FIB－4 for Hepatitis B Cirrhosis.　*CHEN Shanshan, LIU Yang, WANG Yihua, et al. The Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology, Hebei 063000, China*

Abstract　Objective　To study the diagnostic value of spleen and liver elastic modulus and liver fibrosis 4 factor index (FIB－4) for hepatitis B cirrhosis. **Methods**　From October 2020 to August 2021, 107 chronic hepatitis B patients in our hospital were selected and divided into hepatitis group and cirrhosis group according to the clinical diagnosis results. The differences of spleen and liver elastic modulus and FIB－4 in two groups were analyzed, and the correlation between each parameter and cirrhosis was analyzed. The ROC curves of spleen, liver elastic modulus and FIB－4 alone and combined in the diagnosis of liver cirrhosis were drawn. **Results**　The elastic modulus of spleen, liver and FIB－4 in liver cirrhosis group were significantly higher than those in hepatitis group ($P<0.05$). Correlation analysis showed that the elastic modulus of spleen, liver and FIB－4 were positively correlated with liver cirrhosis, and the correlation coefficient of liver elastic modulus was the highest. The areas under the curve of spleen elastic modulus, liver elastic modulus and FIB－4 in the diagnosis of liver cirrhosis were 0.89, 0.94 and 0.87 respectively. The combined diagnostic efficiency of each parameter was greater than that of a single index. **Conclusion**　The elasticity value of spleen and liver and FIB－4 has a good diagnostic value for hepatitis B cirrhosis, and the combined diagnosis of cirrhosis is more effective than single diagnosis.

Key words　Cirrhosis; Liver elasticity; Spleen elasticity; Hepatic fibrosis parameter model

随着慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B,CHB)病程进展,最终会发展为肝硬化、肝衰竭甚至肝细胞癌[1]。目前,临床上尚无根治肝硬化的方法,主要目的是延缓病程进展,因此,早发现、早诊断肝硬化对改善患者预后非常关键[2]。肝脏穿刺活检虽为临床诊断肝硬化的金标准[3]。但其为有创性操作,部分患者不容易接受,且不宜重复检测,不适用于对慢性肝炎病情的长期随访观察。近年来,无创性评估肝纤维化手段包括超声剪切波弹性成像技术测量脾脏、肝脏弹性以及肝纤维化血清学模型等。本研究旨在分析脾脏、肝脏弹性模量及肝纤维化血清学模型 FIB－4 与肝硬化的相关性以及各指标单独及联合对肝硬化的诊断价值。有利于对慢性乙肝患者病变程度监测观察,为临床诊断慢性乙肝肝硬化提供重要参考。

资料与方法

1. 一般资料:选取 2020 年 10 月～2021 年 8 月华北理工大学附属医院临床诊断为慢性乙型肝炎及肝硬化患者共 107 例,其中慢性肝炎患者 52 例,肝硬化患者 55 例,收集性别、年龄、体重指数等一般资料。纳入标准:①临床诊断为 CHB 患者,诊断符合 2019 版慢性乙型肝炎防治指南[4];②肝功能及血常规资料完整者。排除标准:①肝硬化失代偿患者;②合并肝脏及脾脏原发病的患者;③脾梗死或脾脏切除术后的患者;④脾脏较小无法进行脾脏弹性成像患者;⑤器官、骨髓移植术后等。

作者单位:063000　唐山,华北理工大学附属医院超声科
通信作者:张树华,电子信箱:shuhuazhang333@126.com

2. 超声检查：检查设备为声科 Aixplorer 超声诊断仪，探头 SL6 - 1，检查前要求患者空腹 6 ~ 8h，检查操作前嘱患者静息 10min，取仰卧位及侧卧位检查，分别测量肝脏弹性值及脾脏弹性值。进行弹性成像时，嘱患者平静呼吸时轻轻屏住呼吸约 3 ~ 5s，感兴趣区应避开大血管等管道结构，测量取样框内杨氏模量的标准差（E_{SD}）应≤1.75kPa，每项指标测定 3 次，取中位数，测量项目包括肝脏杨氏模量、脾脏杨氏模量（图 1）。

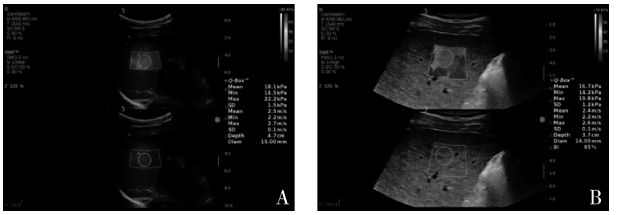

图 1　超声弹性模量测定

A. 脾脏杨氏模量；B. 肝脏杨氏模量

3. 肝纤维化参数模型：收集超声检查 1 周内的肝功能及血常规化验结果，按照文献[4,5]所给公式计算：肝纤维化 4 因子指数：FIB - 4 = 年龄 × AST/PLT（$\times 10^9$/L）× $ALT^{1/2}$。

4. 统计学方法：采用 SPSS 24.0 统计学软件对数据进行处理分析，计数资料以例（n）表示，采用卡方检验。计量资料符合正态分布以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，采用 t 检验；不符合正态分布以中位数（四分位数间距）[M(Q1,Q3)]表示，采用 *Mann - Whitney U* 检验。相关性分析采用 *Spearman* 相关性分析。采用 ROC 曲线评价肝脏、脾脏弹性值及血清无创诊断模型对肝硬化诊断性能，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结　果

1. 两组患者一般资料比较：肝炎组及肝硬化组性别、体重指数比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$），肝硬化组患者平均年龄高于肝炎组，差异有统计学意义（$P < 0.05$，表 1）。

表 1　两组患者一般资料比较（n，$\bar{x} \pm s$）

项目	肝炎组（n = 52）	肝硬化组（n = 55）	统计量（t，χ^2）	P
男性/女性	33/19	37/18	0.172	0.679
年龄（岁）	47.10 ± 13.17	53.05 ± 11.86	2.461	0.015
体重指数（kg/m^2）	23.11 ± 2.60	23.78 ± 2.31	1.407	0.162

2. 两组患者间脾脏弹性模量、肝脏弹性模量及 FIB - 4 比较：肝硬化组脾脏、肝脏弹性模量、肝纤维化血清学模型 FIB - 4 均高于肝炎组，差异有统计学意义（$P < 0.05$，表 2）。

表 2　两组患者间脾脏弹性模量、肝脏弹性模量及 FIB - 4 比较[（$\bar{x} \pm s$），M(Q1,Q3)]

项目	肝炎组（n = 52）	肝硬化组（n = 55）	统计量（t，Z）	P
脾脏弹性（kPa）	20.73 ± 5.06	31.60 ± 7.31	8.977	0.000
肝脏弹性（kPa）	7.55 ± 2.37	16.59 ± 4.70	12.636	0.000
FIB - 4	1.66(1.31,2.07)	3.30(2.38,4.34)	6.595	0.000

3. 脾脏弹性模量、肝脏弹性模量、FIB - 4 指数与乙肝肝硬化之间相关性分析：通过 *Spearman* 相关性分析得出脾脏、肝脏弹性模量，FIB - 4 与乙肝肝硬化之间存在相关性（$P < 0.05$），均与乙肝肝硬化呈正相关，其中肝脏弹性模量与肝硬化的相关系数最高（表 3）。

表 3　脾脏弹性模量、肝脏弹性模量、FIB - 4 与乙肝肝硬化相关性分析

项目	r_s	P
脾脏弹性模量	0.676	< 0.001
肝脏弹性模量	0.775	< 0.001
FIB - 4	0.641	< 0.001

4. 测量指标单独及联合诊断肝硬化的 ROC 曲线：以临床诊断为参考标准，构建脾脏弹性模量、肝脏弹性模量、FIB - 4 指数的 ROC 曲线。脾脏弹性模量、肝脏弹性模量、FIB - 4 诊断肝硬化曲线下面积分别为 0.89、0.94、0.87。应用二元 *Logistic* 回归建立脾脏弹性模量与肝脏弹性模量的联合因子 1：- 10.979 + 0.153 × 脾脏弹性模量 + 0.685 × 肝脏弹性模量；脾脏脏弹性模量与 FIB - 4 的联合因子 2：- 10.205 + 0.281 × 脾脏弹性模量 + 1.298 × FIB - 4；肝脏弹性模量与 FIB - 4 的联合因子 3：- 9.981 + 0.718 × 肝脏弹性模量 + 0.953 × FIB - 4，构建上述联合因子的 ROC 曲线，结果显示曲线下面积分别为 0.95、0.93 和 0.96，大于单一诊断结果，且敏感度、特异性均较高（表 4，图 2、图 3）。

讨　论

肝硬化是临床上常见的慢性进行性肝病，是导致患者肝癌发生的重要危险因素，对慢性乙肝患者来说，肝硬化期是值得关注的重要节点，是临床进行肝细胞癌监测的重要依据[6]。近年来，超声弹性成像技术及肝纤维化血清模型对肝纤维化病变程度进行无创评估，减少肝脏穿刺活检有创操作，既简便又安全、可靠，这对指导临床决策至关重要。

表 4　测量指标单独及联合诊断肝硬化的 ROC 曲线分析

项目	曲线下面积	诊断界值	敏感度(%)	特异性(%)
脾脏弹性模量	0.89	27.35kPa	72	90
肝脏弹性模量	0.94	10.50kPa	89	84
FIB－4	0.87	2.07	89	76
脾脏弹性联合肝脏弹性	0.95	0.92	78	98
脾脏弹性联合 FIB－4	0.93	0.17	85	90
肝脏弹性联合 FIB－4	0.96	－0.36	92	88

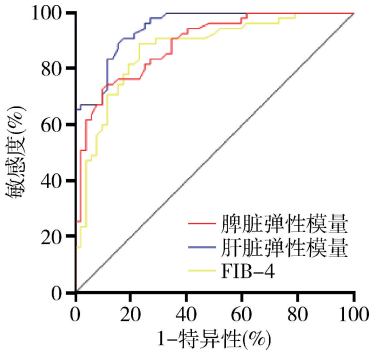

图 2　单一指标诊断肝硬化 ROC 曲线

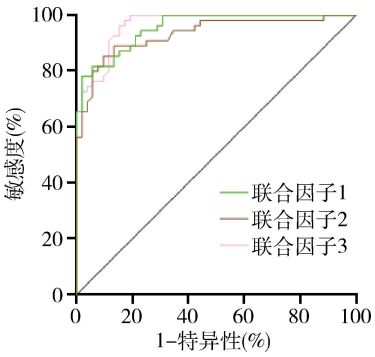

图 3　联合指标诊断肝硬化 ROC 曲线

目前,剪切波弹性成像技术检测肝脏硬度已经应用于慢性肝炎患者肝纤维化评估诊断,肝脏弹性值在乙型肝炎肝纤维化的非侵入分期方面具有突出价值[7]。但在实际临床工作发现当肝炎处于活动期,肝功能异常,或胆汁淤积时,肝脏弹性值会受影响而偏高[8,9]。有研究指出脾脏弹性值与肝脏脂肪变性和坏死性炎症无关[10]。熊烟绫等[11]研究发现脾脏在预测肝硬化食管胃底静脉曲张方面具有广阔应用前景。当发生肝硬化门脉高压时,血液瘀滞,脾脏组织被动充血,脾脏增大,窦腔扩张,长时间慢性刺激下,窦状隙间充质细胞及窦周壁胶原纤维沉积,致使脾脏硬度增加[12]。

本研究显示,脾脏弹性模量及肝脏弹性模量与肝硬化之间呈正相关($P<0.05$)。以临床诊断为参考标准,构建脾脏、肝脏弹性模量诊断肝硬化的 ROC 曲线,结果显示脾脏弹性模量、肝脏弹性模量诊断肝硬化的曲线下面积分别为 0.89、0.94,当约登指数最大时,脾脏弹性模量、肝脏弹性模量诊断肝硬化的临界值分别为 27.35kPa、10.50kPa,其敏感度及特异性分别为 72%、90%;89%、84%。脾脏、肝脏弹性模量值对诊断慢性乙肝肝硬化均有一定价值,这与文献[9,13]的研究结果一致。本研究显示肝脏诊断效能较脾脏高,但当肝脏弹性值受炎症影响不能确定是否为肝硬化时,可根据脾脏弹性值间接反映肝硬化情况,且其特异性较肝脏弹性值高,可减少误诊。

近年来,肝纤维化血清模型作为一种无创评估手段在临床广泛应用,ALT、AST 水平在一定程度上反映肝脏的损伤程度。门脉高压脾脏肿大时,90% 的血小板瘀滞在脾脏,导致循环血液中的血小板减少[14]。与上述检验项目相关的 FIB－4 指数是我国推荐使用的评估肝纤维化重要方法[4]。本研究发现,FIB－4 指数与肝硬化之间呈正相关($P<0.05$)。以临床诊断为参考标准,构建 FIB－4 指数诊断肝硬化的 ROC 曲线,曲线下面积大于 0.70,诊断效能较高。当约登指数最大时,FIB－4 指数诊断肝硬化的临界值为 2.07,敏感度及特异性为 89%、76%。有研究表明,FIB－4 对慢性乙肝肝硬化具有较好的诊断价值,这与本研究结果类似[15~17]。

本研究以临床诊断为参考标准,应用二元 *Logistic* 回归建立脾脏弹性模量与肝脏弹性模量的联合因子 1,脾脏弹性模量与 FIB－4 的联合因子 2,肝脏弹性模量与 FIB－4 的联合因子 3,构建上述联合因子的 ROC 曲线,结果显示曲线下面积分别为 0.95、0.93 和 0.96,大于单一诊断结果,且敏感度、特异性均较高,分别为 78%、98%;85%、90%;92%、88%。结果显示联合指标效能大于单一指标,脾脏与肝脏弹性模量联合诊断的特异性较高,可减少误诊,肝脏弹性模

量与 FIB－4 联合诊断的敏感度较高，可减少漏诊。因此在临床工作中推荐使用联合指标诊断肝硬化，对肝硬化患者进行早期干预措施，以延缓病情发展，提高患者的生存质量。

综上所述，脾脏、肝脏弹性模量值及 FIB－4 指数对肝硬化的诊断效能均较高，联合诊断效果大于单一诊断。临床工作中，综合分析脾脏、肝脏弹性模量及 FIB－4 指数特征性改变对慢性乙肝肝硬化进行早期诊断，为临床诊疗提供重要参考依据，对疾病的监测及治疗具有重要意义。

参考文献

1 Seto WK, Lo YR, Pawlotsky JM, *et al*. Chronic hepatitis B virus infection[J]. The Lancet, 2018, 392(10161): 2313－2324

2 李贺智. 探讨腹部彩超对肝硬化门静脉高压诊断的临床价值[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(63): 157

3 Sadhna D, Stephen CW, Swan NT. Liver pathology of hepatitis C, beyond grading and staging of the disease[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(4): 1357－1366

4 王贵强, 段钟平, 王福生, 等. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J]. 实用肝脏病杂志, 2020, 23(1): 9－32

5 陆伦根, 尤红, 谢渭芬, 等. 肝纤维化诊断及治疗共识(2019年)[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(10): 2163－2172

6 梁萍, 郑荣琴. 二维剪切波弹性成像评估慢性乙型肝炎肝纤维化临床应用指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(2): 255－261

7 Reiichiro K, Masayoshi K, Hiroko I, *et al*. Pathological findings that contribute to tissue stiffness in the spleen of liver cirrhosis patients[J]. Hepatol Res, 2018, 48(12): 1000－1007

8 Seung UK, Ja KK, Young NP, *et al*. Discordance between liver biopsy and fibroscan® in assessing liver fibrosis in chronic hepatitis B: risk factors and influence of necroinflammation[J]. PLoS One, 2012, 7(2)

9 刘博儒, 董雪, 黄丽萍. 剪切波弹性成像评估慢性乙型肝炎肝纤维化的价值及影响因素[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(11): 2329－2333

10 Fraquelli M, Giunta M, Pozzi R, *et al*. Feasibility and reproducibility of spleen transient elastography and its role in combination with liver transient elastography for predicting the severity of chronic viral hepatitis[J]. J Viral Hepatit, 2014, 21(2): 90－98

11 熊烟绫, 肖萤, 肖静子. 脾脏及肝脏剪切波弹性成像在预测肝硬化食管胃底静脉曲张中的应用价值[J]. 中国超声医学杂志, 2019, 35(3): 244－246

12 张铠, 赵卫. TIPS 联合胃冠状静脉栓塞治疗肝硬化门静脉高压伴上消化道出血[J]. 介入放射学杂志, 2017, 26(7): 601－606

13 Mariangela G, Dario C, Mirella F. Role of spleen elastography in patients with chronic liver diseases[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(35): 7857－7867

14 贾恩亮, 李瑛琪, 董文娟, 等. 肝脏及脾脏剪切波弹性成像评价乙型肝炎后肝硬化患者食管胃底静脉曲张程度的研究[J]. 中国超声医学杂志, 2020, 36(12): 1097－1100

15 Gounder PP, Haering C, Bruden DJT, *et al*. Does incorporating change in apri or fib－4 indices over time improve the accuracy of a single index for identifying liver fibrosis in persons with chronic hepatitis C virus infection[J]. J Clini Gastroenterol, 2016, 52(1): 60－66

16 Herman M, Okoji O, Castaneda D, *et al*. Letter: APRI and FIB－4 do not correlate with Fibrosure in the evaluation of liver fibrosis in hepatitis C patients[J]. Aliment Pharmacol Therapeut, 2017, 45(1): 190－191

17 林海, 甘龙禹, 涂燕云, 等. APRI、FIB－4、GP 模型对预测慢性乙肝肝硬化诊断及疗效的比较[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(24): 4076－4079

(收稿日期: 2021－09－23)
(修回日期: 2021－09－28)

(上接第 80 页)

10 Yang F, Jiang X, Song L, *et al*. Quercetin inhibits angiogenesis through thrombospondin－1 upregulation to antagonize human prostate cancer PC－3 cell growth in vitro and in vivo[J]. Oncol Rep, 2016, 35(3): 1602－1610

11 高献争, 左士宇, 王晓慧, 等. 血小板凝血酶蛋白 1 下调对肺腺癌 A549 细胞生物学功能的影响[J]. 中华实验外科杂志, 2018, 35(4): 702－705

12 Aburima A, Berger M, Spurgeon BEJ, *et al*. Thrombospondin－1 promotes hemostasis through modulation of cAMP signaling in blood platelets[J]. Blood, 2021, 137(5): 678－689

13 Jayachandran A, Anaka M, Prithviraj P, *et al*. Thrombospondin 1 promotes an aggressive phenotype through epithelial－to－mesenchymal transition in human melanoma[J]. Oncotarget, 2014, 5(14): 5782－5797

14 祝灵平. Circular RNA THBS1 通过吸附 miR－129－5p 调节基因 SOX4 表达而促进乳腺癌细胞的迁移侵袭[D]. 南京: 南京医科大学, 2018

15 傅芳萌, 黄建平, 黄萌, 等. TSP－1 和 MMP－9 在乳腺癌组织中的表达意义[J]. 福建医科大学学报, 2016, 50(5): 295－301

16 Cen J, Feng L, Ke H, *et al*. Exosomal thrombospondin－1 disrupts the integrity of endothelial intercellular junctions to facilitate breast cancer cell metastasis[J]. Cancers (Basel), 2019, 11(12): 1946

17 Marcheteau E, Farge T, Pérès M, *et al*. Thrombospondin－1 silencing improves lymphocyte infiltration in tumors and response to anti－pd－1 in triple－negative breast cancer[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(16): 4059

18 Shen J, Cao B, Wang Y, *et al*. Hippo component YAP promotes focal adhesion and tumour aggressiveness via transcriptionally activating THBS1/FAK signalling in breast cancer[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2018, 37(1): 175

(收稿日期: 2021－10－21)
(修回日期: 2021－11－11)