

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.15.008

肝脏瞬时弹性成像对慢性肝病患者营养状况的辅助诊断价值^{*}

沙娅·衣利亚斯¹,艾迪拜·木合买提²,王 燕^{2△}

(新疆医科大学第一附属医院:1.健康体检中心;2.腹部超声诊断室,乌鲁木齐 830001)

摘 要:**目的** 探讨瞬时弹性成像结果对慢性肝病患者营养状况的辅助诊断价值。**方法** 选取 2015 年 1 月至 2016 年 5 月在该院确诊为早期慢性肝病且进行肝脏瞬时弹性成像的患者 110 例纳入肝病组,另选择体检健康者 90 例纳入对照组。瞬时弹性成像技术检测肝病组患者肝硬度值(LSM)。使用《营养风险筛查 2002 版》(NRS)表格及营养主观整体(SGA)评估法评估营养状况,使用 R 语言系统进行相关统计分析。采取 ELISA 法测定细胞因子瘦素(Leptin)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及胰岛素样生长因子 1(IGF-1)的水平。**结果** 随着病理分期的加大,LSM 值有增大趋势($\chi^2=58.390, P=0.000$);随着 LSM 值的增加,NRS 及 SGA 评估为重度或有风险的比例随之增加。LSM 值与 Leptin 水平呈正相关($r=0.334, P=0.039$),LSM 值与 TNF- α 及 IGF-1 水平无显著相关($r=0.267, 0.221, P=0.187, 0.298$)。**结论** 瞬时弹性成像对慢性肝病的病理分期、患者的营养状况有指导意义,可以在其评估肝纤维化的同时辅助判断其营养状态。

关键词: 肝脏; 瞬时弹性成像; 慢性肝病; 营养状态; 细胞因子

中图分类号:R445.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)15-2217-04

Value of FibroScan for auxiliary diagnosis for nutritional status in chronic liver disease patients^{*}

Shaya · Yiliyasi¹, Aidibai · Muhemaiti², WANG Yan^{2△}

(1. Center for Physical Examination; 2. Abdominal Ultrasound Diagnosis Room, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830001, China)

Abstract:**Objective** To investigate the value of FibroScan in the auxiliary diagnosis for nutritional status in patients with chronic liver disease. **Methods** From January 2015 to May 2016, 110 patients early diagnosed for chronic liver disease and received FibroScan were randomly selected into liver disease group, 90 healthy persons were recruited into control group. FibroScan was used to detected liver stiffness value (LSM) of all the chronic liver disease patients. Nutritional status was assessed using NRS 2002 and SGA method, statistical analyses were performed using R software. Cytokine ELISA method was used to detected Leptin, tumor necrosis factor- α (TNF- α) and insulin-like growth factor 1 (IGF-1) level. **Results** As pathological staging increased, LSM increased ($\chi^2=58.390, P=0.000$). With the increasing of LSM value, the rate of severity evaluated by NRS and SGA or the proportion of risk increased. The LSM and the concentration of Leptin positively related ($r=0.334, P=0.039$), and TNF- α and IGF-1 had no correlation ($r=0.267, 0.221; P=0.187, 0.298$). **Conclusion** FibroScan could guide the pathological stage of chronic liver disease and the nutritional status of patients, and could assist in judging the nutritional status of liver fibrosis.

Key words: liver; FibroScan; chronic liver disease; nutritional status; cytokine

瞬时弹性成像是由法国 Echosens 公司在 2002 年研发的主要用于评估无创肝纤维化病理分期的成像技术,近年来已在临床上被广泛应用^[1-2]。肝纤维化是多种慢性肝病的共同结局,可发展成肝硬化、肝衰竭,甚至肝细胞癌,具有较高的病死率^[3-4]。由于慢性肝病可以降低肝脏的代谢功能,从而使患者发生营养不良,并影响患者的预后,而营养不良会导致体内细胞因子发生异常。虽然目前临床上关于瞬时弹性

成像对慢性肝病的诊断价值已经有了广泛共识,但通过瞬时弹性成像对肝病患者营养状况及相关细胞因子进行的相关研究较为少见^[5]。本研究通过对瞬时弹性成像结果与肝病患者营养状况及细胞因子的相关性进行分析,以探讨肝脏瞬时弹性成像对慢性肝病患者营养状况的辅助诊断价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 1 月至 2016 年 5 月在

^{*} 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(2015211C070)。

作者简介:沙娅·衣利亚斯,女,医师,主要从事超声诊断方面研究。△ 通信作者,E-mail:wln_1225@126.com。

本院健康体检中心体检后入住感染诊疗中心确诊的慢性肝病患者 110 例纳入肝病组。所有患者均符合《病毒性肝炎防治方案(2001 年版)》中有关慢性肝病的诊断依据,其中男 68 例,女 42 例,年龄 27~67 岁,平均(43.23±12.65)岁,其中非硬化性慢性肝病 59 例,包括乙型肝炎 35 例、慢性丙型肝炎 10 例、药物性肝损伤 8 例、酒精性肝炎 3 例、脂肪性肝炎 3 例,各种原因引起的肝硬化 51 例。纳入标准:(1)肝病患者均接受肝脏活体组织病理学和 FibroTouch 检查;(2)意识清楚能够配合调查。排除标准:(1)合并恶性肿瘤、尿毒症、糖尿病、支气管哮喘等可能引发营养不良或细胞因子发生改变的其他疾病患者;(2)体质量指数 (IBM)≥28 kg/m²; (3)大量腹水的患者。另选择体检健康者 90 例纳入对照组,年龄 30~56 岁,平均(44.21±10.21)岁,男 58 例,女 32 例,营养评估结果为良好。2 组年龄、性别比例等比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经过本院伦理委员会批准后进行,所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 肝硬度测定 使用法国 Echosens 公司生产的肝脏瞬时弹性测定仪 (FibroScan) 检测肝硬度 (LSM),患者取仰卧位,右手抱住头部,充分暴露右侧肋间隙,取第 7、8、9 肋间的右腋前线至腋中线为探测点,连续有效测量 10 次,最后取中位数作为 LSM 表示肝脏弹性,要求四分位间距小于中位数 (M) 的 30%,成功率≥60%,无法达到的视为检测失败。操作人员需满足在超声科工作时间大于 5 年,具有中级及以上职称,以减少结果误差。

1.2.2 病理学检查 所有患者在超声引导下定位穿刺进行肝组织活检,取组织标本,将标本常规固定包埋后连续切片,进行 HE 染色和改良 Goniri 染色后在光学显微镜观察,肝纤维化分期 (S) 标准按照 2002 年中华肝病学会肝纤维化学组制定的《肝纤维化诊断与疗效评估共识》进行,根据肝纤维化程度由轻到重分为 $S_0\sim S_4$ 。

1.2.3 营养状况评定 采用客观及主观营养评定量表进行评定。(1)客观评定:使用《营养风险筛查 2002 版》(NRS) 表格进行评定,询问既往体质量、进食及疾病史,入院收测量患者身高和体质量,计算 IBM 并记录于表格。NRS 评分为营养状态受损评分 (0~3 分)、疾病严重程度评分 (0~3 分) 及年龄评分 (≥70 岁者为 1 分,其他则为 0 分) 3 部分相加而得。营养不良风险判定标准为在住院期间只要有 1 次筛查总评分≥3 分则视为有营养不良风险。(2)主观评定:采用营养主观整体 (SGA) 评估法进行,询问患者近期的体质量、饮食、消化道症状、日常活动状况及应激情况,同时测量患者的三头肌皮褶厚度及上臂肌围等指标。

根据上述评价指标情况分为 A、B、C 3 个等级。评估标准为至少 5 项赋分为 C 级定为重度营养不良,至少 5 项赋分 B 级者可判定为轻中度营养不良,其余可以定为营养不良。

1.2.4 细胞因子测定 采取酶联免疫吸附试验 (ELISA) 法测定细胞因子,抽取空腹静脉血 5 mL,2 500 r/min 离心后-80℃冰箱保存,测定前 30 min 从冰箱中取出,放于室温下至完全溶解,同时将试剂盒从冰箱中取出放置室温下 30 min。严格按说明书完成所有操作,通过 Excel2007 软件进行曲线拟合,通过 $y=(A-D)/[1+(x/C)^B]+D$ 得到标准曲线,再通过曲线方程式得到细胞因子瘦素 (Leptin)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 及胰岛素样生长因子 1 (IGF-1) 的水平。

1.3 统计学处理 采用 R 语言系统进行统计学分析和制图。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。非正态分布数据采用 M 表示,组间比较采用非参数检验。相关性分析采用 Pearson 相关分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

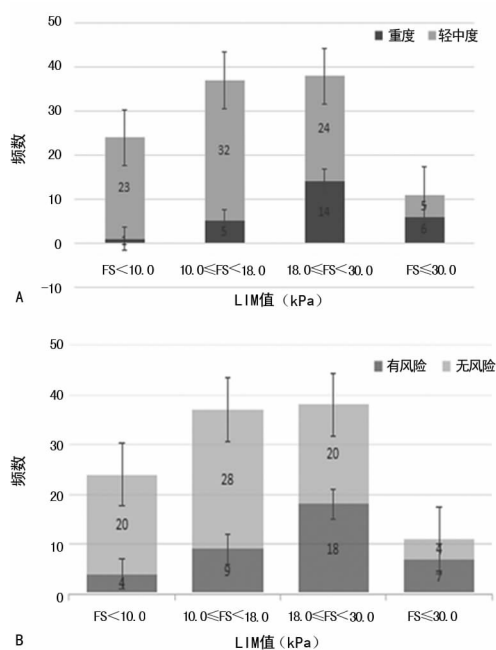
2.1 LSM、Leptin、TNF- α 及 IGF-1 正态性检验 对 LSM、Leptin、TNF- α 及 IGF-1 进行正态性检验显示,LSM 为偏态分布,偏度系数为 1.022,峰度系数为 0.416;Leptin、TNF- α 及 IGF-1 均为近似正态分布,偏度系数分别为 0.054、0.074、0.601,峰度系数分别为 0.984、0.877、0.771。

2.2 不同病理分期的慢性肝病患者 LSM 值比较 随着病理分期的加大,LSM 有增大趋势 ($\chi^2=58.390$, $P=0.000$),见表 1。

表 1 不同病理分期慢性肝病患者 LSM 值比较 (kPa)

病理分期	<i>n</i>	<i>M</i>	四分位间距		极大值
			<i>P</i> ₂₅	<i>P</i> ₇₅	
<i>S</i> ₀	12	4.77	3.79	6.25	6.82
<i>S</i> ₁	23	7.97	5.96	8.58	11.28
<i>S</i> ₂	40	10.15	4.26	13.83	22.43
<i>S</i> ₃	22	19.31	13.39	23.56	35.41
<i>S</i> ₄	13	26.15	22.34	26.15	38.87

2.3 不同肝脏瞬时成像结果和 NRS2002、SGA 营养状态的比较 不同肝脏瞬时 LSM 分段成像结果的 NRS2002、SGA 的评估值比较,差异有统计学意义 ($\chi^2=17.636$ 、17.513, $P=0.001$),见图 1。随着 LSM 值的增加,NRS2002 及 SGA 评估为重度或有风险的比例随之增加。



注: A 为 NRS2002; B 为 SGA

图 1 不同 LSM 的营养状态柱状图

2.4 不同肝脏瞬时成像结果和 Leptin、TNF- α 及 IGF-1 水平的相关性分析 肝病组 Leptin 平均值为 (15.17 ± 2.16) ng/mL, 对照组为 (14.14 ± 2.16) ng/mL, 两组比较差异有统计学意义 ($t = 2.250, P = 0.025$); 肝病组 TNF- α 平均值为 (5.15 ± 2.09) ng/mL, 对照组 (5.448 ± 3.12) ng/mL, 两组比较差异无统计学意义 ($t = 1.040, P = 0.113$); 肝病组 IGF-1 平均值为 (78.83 ± 17.99) ng/mL, 对照组为 (76.39 ± 17.27) ng/mL, 两组比较差异无统计学意义 ($t = 0.741, P = 0.460$)。

分别对不同肝脏瞬成像测量 LSM 值结果和 Leptin、TNF- α 及 IGF-1 水平进行 Pearson 相关分析, 结果显示: LSM 值与 Leptin 水平呈正相关 ($r = 0.334, P = 0.039$), LSM 值与 TNF- α 及 IGF-1 水平无显著相关 ($r = 0.267, 0.221, P = 0.187, 0.298$)。

3 讨论

肝脏是人体内最大的营养加工厂, 营养物质进入人体的第一道把关器官, 由于肝脏的炎症导致的肝硬化是影响其功能发挥的主要因素, 随着非侵入式的检查方式受到医生及患者的欢迎, 能否通过非侵入式的检查方式检查 LSM, 进而估算其营养风险、炎症风险等尚缺乏相关研究资料。本研究明确了瞬时弹性成像可以对其他指标起到提示作用。

本研究结果显示, 随着病理分期的加大, LSM 有增大趋势。病理检查是目前诊断肝脏病变的金标准, 但由于病理检查是侵入式检查, 且价格较高, 因此在临床上应用受到一定的限制。本研究证实使用瞬时弹性成像可以为病理分期提供早期参考, 此研究结果与过往的研究结果相似^[6]。

本研究结果显示, 随着 LSM 值的增加, NRS2002 及 SGA 评估为重度或有风险的比例随之增加。随着肝硬化的程度增加, 肝脏在处理营养物质及营养物质之间的转换过程相对较慢, 且部分营养物质不能得到有效的代谢转化, 从而导致患者的营养风险增加。王春艳等^[7]的研究结果显示, 随肝纤维化程度逐渐加重, 营养风险发生率增加, 营养不良状况恶化, 患者的握力下降, 肱三头肌皮褶厚度及上臂围减少, 清蛋白、前清蛋白及淋巴细胞计数均逐渐降低。虽然目前对营养状态的评定方法已经十分成熟, 且操作较为简便, 但在临床实际中, 很多慢性肝病患者并不十分清楚自己的肝病状态, 忽略对自身营养状况的检查, 往往在疾病比较严重时才会就医。由于我国乙型肝炎患者数量庞大, 瞬时弹性成像检查已成为肝病患者的常规检查, 如果在进行瞬时弹性成像检查时, 可以对肝病患者的营养状况进行辅助评估, 将达到事半功倍的效果。本研究结果显示, 瞬时弹性成像结果确实与患者营养状态呈现一定因果关系, 可以为扩大瞬时弹性成像的应用提供依据。

Leptin 是人体内调节能量代谢的细胞因子, 国外研究证实 Leptin 的高分泌与体质量减轻有关, 同时 Leptin 的减少常常提示为亚临床的肥胖类型^[8-9]。本研究结果显示, LSM 值的增加, 肝病患者的 Leptin 分泌增加, 笔者认为慢性肝病患者严重情况下形成肝纤维化, LSM 值会随之增高, 而慢性肝病严重者可导致消化功能紊乱、吸收不良而引起营养不良, 导致 Leptin 水平升高, 故瞬时弹性成像与 Leptin 呈正相关。本研究结果还显示, 肝病患者 Leptin 平均值为 (15.17 ± 2.16) ng/mL, 明显高于对照组的 (14.14 ± 2.16) ng/mL, 差异有统计学意义 ($t = 2.250, P = 0.025$), 提示肝病患者 Leptin 水平的确高于无肝病的人群。笔者认为 LSM 值与血清 Leptin 水平之间的正相关还可能与肝脏功能下降导致 Leptin 在肝脏代谢的速度下降, 从而导致血清中 Leptin 的水平升高有关。相关研究也证实, Leptin 水平与肝功能呈显著相关^[10]。本研究提供了两者相关的线索, 但两者之间相关的机制仍有待进一步研究。

TNF- α 在营养代谢中起到的作用为辅助性质, 有研究显示, TNF- α 与患者糖耐受及糖代谢有一定的影响^[11-12]。相关研究还显示, IGF-1/mTOR 信号通路可以调节能量代谢^[13-14]。但上述因子更多的是出现在感染情况下, 和营养状况的关联性不是十分明显, 故其与瞬时弹性结果 LSM 值没有显著相关。

瞬时弹性成像在肝病患者病理分期中具有重要作用, 对患者的营养风险评估也有一定意义, 可以考虑对慢性肝病患者进行瞬时弹性成像的同时对营养状态进行辅助评估, 但本研究基于单中心的简单相关研究, 结果的稳定性有待于提高, 希望后续能够开展

病例对照研究,以明确其应用价值。

参考文献

- [1] ZAYED B, ELSHARKAWY A, ABDOU M, et al. Assessment of hepatic fibrosis by fibroscan in Egyptian chronic hemodialysis patients with chronic hepatitis C (genotype 4): a single-center study[J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2017, 28(4): 764-773.
- [2] CHON Y E, PARK J Y, MYOUNG S M, et al. Improvement of liver fibrosis after Long-Term antiviral therapy assessed by fibroscan in chronic hepatitis B patients with advanced fibrosis[J]. Am J Gastroenterol, 2017, 112(6): 882-891.
- [3] BAO S, ZHENG J, LI N, et al. Serum MicroRNA levels as a noninvasive diagnostic biomarker for the early diagnosis of hepatitis B virus-related liver fibrosis[J]. Gut Liver, 2017, 11(6): 860-869.
- [4] XIE C X, MA B, WANG N, et al. Comparison of serological assessments in the diagnosis of liver fibrosis in bile duct ligation mice[J]. Exp Biol Med, 2017, 242(14): 1398-1404.
- [5] POURNIK O, ALAVIAN S M, ESLAMI S. Can we accurately assess liver fibrosis with fibroscan (R) using fewer valid measurements? [J]. Yonsei Med J, 2013, 54(2): 541-542.
- [6] JUN B G, PARK W Y, PARK E J, et al. A prospective comparative assessment of the accuracy of the FibroScan in evaluating liver steatosis[J]. PLoS One, 2017, 12(8): e182784-e182798.
- [7] 王春艳, 纪冬, 邵清, 等. 肝脏弹性与慢性肝病患者的营养状况的关系研究[J/CD]. 中国肝病杂志(电子版), 2015, 7(1): 32-36.

(上接第 2216 页)

参考文献

- [1] 曹颖, 朱巧谋, 范银银, 等. 血清 S100B、MMP-2 及炎症标志物测定在氯吡格雷治疗急性缺血性脑 ACI 的临床意义[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(18): 2710-2712.
- [2] NGUYEN D N, HUYGHENS L, WELLENS F, et al. Serum S100B protein could help to detect cerebral complications associated with extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)[J]. Neurocrit Care, 2014, 20(3): 367-374.
- [3] YE H, WANG L, YANG X K, et al. Serum S100B levels may be associated with cerebral infarction: a meta-analysis[J]. J Neurolog Sci, 2015, 348(1/2): 81-88.
- [4] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑 ACI 诊治指南 2014[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 246-257.
- [5] 金艳, 张春和. S100 β 蛋白、NSE 与急性脑梗死的相关性研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2012, 22(2): 249-251.
- [6] 汤菲, 安黎云, 贾志然. 动态观察急性脑梗死患者血清 S100B 蛋白的表达与神经功能缺损程度的关系[J]. 检验

- [8] MITANCHEZ D, JACQUEMINET S, NIZARD J A, et al. Effect of maternal obesity on birthweight and neonatal fat mass: a prospective clinical trial[J]. PLoS One, 2017, 12(7): e181307-e181321.
- [9] LEITE F, LEITE A, SANTOS A, et al. Predictors of sub-clinical inflammatory obesity: plasma levels of leptin, very low-density lipoprotein cholesterol and CD14 expression of CD16⁺ monocytes[J]. Obes Facts, 2017, 10(4): 308-322.
- [10] 赵中原, 张超, 李方跃, 等. 肝硬化患者血清瘦素水平变化及临床意义[J]. 肝胆外科杂志, 2016, 24(1): 25-28.
- [11] ZHOU M C, ZHU L X, CUI X L, et al. Influence of diet on leukocyte telomere length, markers of inflammation and oxidative stress in individuals with varied glucose tolerance: a Chinese population study[J]. J Nutr, 2016, 15(39): 1-10.
- [12] LEWANDOWSKI K C, STOJANOVIC N, PRESS M A, et al. Raised concentrations of lipid peroxidation products (LPO) in pregnant women with impaired glucose tolerance[J]. Ann Agr Env Med, 2014, 21(2): 429-434.
- [13] JENWITHEESUK A, NOPPARAT C, MUKDA S A, et al. Melatonin regulates aging and neurodegeneration through energy metabolism, epigenetics, autophagy and circadian rhythm pathways[J]. Int J Mol Sci, 2014, 15(9): 16848-16884.
- [14] WANG X Y, CHRYSOVERGIS K, KOSAK J, et al. hNAG-1 increases lifespan by regulating energy metabolism and insulin/IGF-1/mTOR signaling [J]. Aging, 2014, 6(8): 690-704.

(收稿日期: 2018-02-18 修回日期: 2018-04-27)

医学与临床, 2014, 11(16): 2216-2217.

- [7] BONAVENTURA A, LIBERALE L, VECCHIÉ A, et al. Update on inflammatory biomarkers and treatments in ischemic stroke[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(12): 1967.
- [8] WANG L L, JIANG J, DU L T, et al. The prognostic value of serum pregnancy-associated plasma protein A, S100 and high sensitivity C-reactive protein in acute ischemic stroke patients without heparin administration[J]. Clin Biochem, 2014, 47(16/17): 187-191.
- [9] LI K, JIA J J, WANG Z F, et al. Elevated serum levels of NSE and S-100 beta correlate with increased risk of acute cerebral infarction in Asian populations [J]. Med Sci Monit, 2015, 21: 1879-1888.
- [10] NAJJAR S, PEARLMAN D M, DEVINSKY O, et al. Neurovascular unit dysfunction with blood-brain barrier hyperpermeability contributes to major depressive disorder: a review of clinical and experimental evidence[J]. J Neuroinflamm, 2013, 10(1): 142-143.

(收稿日期: 2018-02-08 修回日期: 2018-05-07)