

Assessment of the degree of hepatic fibrosis using ultrasonography and serology in infant hepatitis syndrome

LI Zhi-xian^{1*}, LIANG Dan-mei², WANG ling-ling², HE yun¹, MA Yun³, YANG Hong¹, WEI Kang-lai³

(1. Department of Ultrasound, 2. Department of Pediatrics, 3. Department of Pathology, First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the practical value of hemodynamics on ultrasonography and serum fibrosis markers in assessing liver fibrosis in the patients with infant hepatitis syndrome (IHS) **Methods** Forty-one cases of IHS were examined by ultrasonography, which was compared with the serum fibrosis indexes determined by radioimmunoassay. All cases with liver fibrosis were staged through liver biopsy, which were clarified into mild, moderate and severe groups based upon liver histopathological findings. Comparative and correlative analyses were carried out. **Results** PSV and RI of the proper hepatic arteries (PHA), serum hyaluronic acid (HA) showed a consecutive increase from mild to severe hepatic fibrosis and closely positive correlations with hepatic fibrosis in IHS groups ($r=0.717, 0.745$ and 0.712 , respectively, $P=0.001$), and Doppler waveform of HV was also significantly correlated with the degree of hepatic fibrosis in IHS groups ($r=0.783, P<0.001$). **Conclusion** PSV and RI of PHA, serum HA are sensitive indicators in staging hepatic fibrosis in patients with IHS.

[Key words] Infant hepatitis syndrome; Hepatic fibrosis; Doppler ultrasonography; Hemodynamics

超声血流动力学与血清标志物评价 婴儿肝炎综合征肝纤维化程度

李智贤^{1*}, 梁淡湄², 王琳琳², 何云¹, 马韵³, 杨红¹, 韦康来³

(1. 广西医科大学第一附属医院超声科, 2. 儿科, 3. 病理科, 广西 南宁 530021)

[摘要] **目的** 探讨超声血流动力学与血清肝纤维化标志物对婴儿肝炎综合征(IHS)肝纤维化程度的临床应用价值。**方法** 超声检测 41 例 IHS 患儿肝脏血流动力学, 并检测血清肝纤维化标志物, 按病理肝纤维化程度分组, 进行单因素方差分析和相关分析。**结果** 肝固有动脉收缩期峰值速度(PSV)和阻力指数(RI)、血清透明质酸(HA)测值在轻、中、重度肝纤维化组逐渐增高; 与肝纤维化程度呈正相关(r 分别为 $0.717, 0.745$ 和 $0.712, P=0.001$); HV 多普勒频谱波形改变与肝纤维化程度有较好的相关性($r=0.783, P<0.001$)。**结论** PHA 的 PSV 和 RI、血清 HA 浓度、HV 多普勒频谱波形改变是反映 IHS 肝纤维化程度较敏感的指标。

[关键词] 婴儿肝炎综合征; 肝纤维化; 多普勒超声检查; 血流动力学

[中图分类号] R725.7; R445.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2005)01-0083-03

肝纤维化的无创性诊断在成人方面已积累了一定经验^[1-6], 但在婴儿肝炎综合征(infant hepatitis syndrome, IHS)少见报道。本研究应用无创性超声检查 IHS 患儿肝脏血流动力学改变, 并检测其血清肝纤维化标志物浓度, 与病理

检查结果对照, 探讨无创性诊断在 IHS 肝纤维化的临床应用价值。

1 材料与方法

1.1 检查对象 IHS 患儿 41 例, 为本院 2000—2003 年临床诊断 IHS 的住院患儿, 男 27 例, 女 14 例, 28 例 ≤ 6 个月, 13 例 6~12 个月, 平均 (5.2 ± 3.6) 个月。对照组 46 例, 男 34 例, 女 12 例, 平均 (4.6 ± 3.56) 个月, 为门诊健康体检婴儿。

1.2 检查方法

1.2.1 超声检查使用美国 GE-LOGIQ9 彩超仪, 探头频率为 8 MHz; HP 8500 彩超仪, 凸阵探头, 频率 7.5 MHz。超声检查前患儿空腹 2~4h, 必要时使用镇静剂。受检者取平卧位

[基金项目] 广西教育厅科研项目(A-9909)资助。

[作者简介] 李智贤(1956—), 女, 教授。研究方向: 腹部、外周血管超声诊断。

[通讯作者] 李智贤, 广西医科大学第一附属医院超声科, 530021。

E-mail: gxydlzx@163.com

[收稿日期] 2004-09-15 **[修回日期]** 2004-11-04

或被抱在母亲怀中。先用二维超声观察肝脏、胆囊、脾脏大小、形态及其内部回声,并测量门静脉(portal vein, PV)内径;用彩色血流图(彩色速度成像 CVI 或彩色血流成像 CDFI)模式显示肝内血管系统;然后用脉冲波多普勒(PW)检测 PV、肝固有动脉(proper hepatic artery, PHA)、肝静脉(Hepatic vein, HV)血流频谱及参数。取样门大小接近血管腔内径,声束与血管夹角 30° 左右。选取 3~5 个较稳定的多普勒频谱,至少测量 2 次,取平均值。测量 PV 主干最大血流速度(PV $V_{\max}$); PHA 收缩期血流峰值速度(peak systolic velocity, PSV)、舒张期血流速度(end diastolic velocity, EDV)、阻力指数(resistant index, RI);肝中静脉(IHV)血流频谱波形;频谱三相或四相波定为正常波型(HV0),波幅减低且无反向血流(HV1)或连续平坦波形归为异常波型(HV2)^[6,7];超声检查结果以热敏打印图像或图像工作站储存以备分析。

1.2.2 用 RIA 法检测血清透明质酸(hyaluronic acid, HA)、Ⅲ型前胶原(Pre-Collagen type Ⅲ, PCⅢ)、Ⅳ型胶原(Collagen type Ⅳ, CⅣ)、层粘蛋白(Lamminin, LN)四项血清肝纤维化标志物。采用上海海军医学研究所生产的放射免疫试剂盒。

1.2.3 对 41 例 IHS 患儿均行病理组织学检查(超声引导下肝穿刺活检 35 例、手术取活检 6 例)。参考文献[8]中纤维化分期标准进行肝纤维化分期, S1~S2 为轻度纤维化组, S3 为中度纤维化组, S4 为重度纤维化组。

1.2.4 采用 SPSS 10.0 统计学软件。计数资料采用卡方检验,计量资料多组均数之间比较用单因素方差分析,并采用 Spearman 相关分析筛选出诊断肝纤维化有意义的指标。

2 结果

2.1 IHS 患儿主要病理改变 包括肝纤维化 39 例(95.1%),其中轻度肝纤维化(S₁~S₂)11 例,中度纤维化(S₃)13 例,重度纤维化(S₄)15 例;肝细胞水样变性 35 例(85.4%);肝细胞坏死 30 例(73.2%)和淤胆(包括肝细胞、肝小叶、汇管区淤胆)26 例(63.4%)以及巨细胞形成等。

2.2 IHS 组血流动力学改变 PHA 增宽,易显示。彩色血流图:PHA 血流束粗大(图 1,2)。不同程度肝纤维化组 PHA 血流参数比较表明:PHA 的 PSV、RI 在轻、中、重度肝纤维化组有逐渐增高趋势,与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);PHA EDV 也增高,在轻、中、重度肝纤维化各组有降低趋势,重度肝纤维化与轻度肝纤维化组比较,差异有统计

图 2 HIS 患儿 PHA 血流图:血流束粗大,PSV、RI 增高明显

表 1 IHS 不同程度肝纤维化组肝静脉多普勒波形比较(例,%)

组别	HV0	HV1	HV2	合计
对照组	43(93.5)	3(6.5)	0(0)	46
轻度肝纤维化	1(9.1)	10(90.9)	0(0)	11
中度肝纤维化	1(8.3)	10(83.4)	1(8.3)	12
重度肝纤维化	1(6.7)	10(66.7)	4(26.6)	15

注: $\chi^2=37.67$; $P < 0.001$

随着肝纤维化程度的加重,肝静脉血流频谱波形由 HV0 型逐渐向波幅减低且无反向血流的 HV1 型发展,部分向连续平坦波形的 HV2 发展(表 1)。

相关分析表明,PHA 的 PSV 和 RI 与肝纤维化程度呈较好的正相关($r=0.717$ 和 0.745 , $P=0.001$),HV 多普勒频谱波形改变与肝纤维化程度有较好的相关性($r=0.783$, $P < 0.001$)。2D US 指标如肝脾径线、肝包膜回声、实质回声,PV 内径和血流速度对婴儿肝纤维化程度诊断意义不大。

2.3 将 IHS 不同程度肝纤维化组的血清肝纤维化标志物测值与对照组比较,发现 HA 测值随纤维化程度加重逐渐升高,中度组较轻度组、重度组较中度组有升高的趋势,各组与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),而 PC-Ⅲ、C-Ⅳ、LN 指标除了重度纤维化组与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)外,轻、中度纤维化组与对照组比较均无统计学意义(表 2)。

3 讨论

3.1 本组 IHS 和对照组肝脏超声血流动力学研究发现 ① PHA 的血流参数,尤其是 PSV 和 RI,与肝纤维化程度呈较

表 2 肝纤维化标志物测值比较($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)

PC-Ⅲ	C-Ⅳ	LN
2±166.68	129.70±33.08	141.63±34.63
1±199.13	146.22±49.97	150.66±38.29
6±217.16	141.92±47.51	152.56±41.29
1±176.83 [△]	185.00±45.82 ^{△△}	167.90±29.41 [△]

△△△:与对照组比较比较 $P=0.001$; *:与轻度纤维化组比较 $P < 0.001$;

好的正相关(r 分别为 0.717 和 0.745, $P=0.001$),其可能原因如下:随着肝实质弥漫性损害逐渐加重,肝细胞变性坏死、炎性细胞浸润和纤维结缔组织增生引起肝内血管间隙缩小,PHA 循环阻力增大,PSV、EDV 加快,RI 增高;②HV 血流多普勒频谱波形改变与肝纤维化程度呈较好相关($r=0.783$, $P<0.001$),这可能由于肝纤维组织增生,使肝组织质地变化,顺应性下降,使得肝静脉搏动减低,其频谱由正常 HV0 型变为 HV1 型;当肝脏纤维化进一步加重,纤维间隔形成,肝小叶结构改建,HV 在再生结节的压迫、纤维组织的牵拉和肝包膜的紧缩压迫作用下进一步变细和狭窄,导致 HV 搏动减弱明显或消失而形成 HV2 型波形^[6,7]。

3.2 本组血清 HA 测值随纤维化程度加重亦逐渐升高,轻、中、重度纤维化组均与对照组比较,差异均有统计学意义,而 PC-Ⅲ、C-Ⅳ、LN 指标升高仅在重度纤维化组与对照组比较有统计学意义;相关分析表明,HA 与肝纤维化程度呈较好的正相关($r=0.712$, $P=0.001$)。上述结果说明,HA 是血清标志物中反映 IHS 肝纤维化程度较敏感的指标,而 PCⅢ和 CⅣ与肝纤维化程度呈低度正相关,LN 与肝纤维化程度无明显相关。1 周岁以内的婴儿为一个较特殊的群体,处于活跃的生长发育阶段,其血清学标志物浓度受较多因素的影响。尤其是血清 PC-Ⅲ有明显的年龄特征,在新生儿水平尤其高,1 岁内血清内浓度迅速下降,与年龄呈显著负相关^[9]。

本组结果提示,血清 HA 检测与肝脏超声血流动力学研究相结合,可较全面地反映 IHS 肝纤维化的程度,为临床诊断 IHS 及评价预后提供更多的信息,有临床研究及应用价值。

[参考文献]

- [1] Chen Y, Wang BE, Jia JD, et al. Noninvasive evaluation of liver fibrosis in chronic hepatitis B patients[J]. Chin J Hepatol, 2003, 11(6):354-357.
陈煜,王宝恩,贾继东,等.慢性乙型肝炎肝纤维化程度的无创性评估[J].中华肝脏病杂志 2003, 11(6):354-357.
- [2] Zheng RQ, Lv MD, Xie SB, et al. Comparison of ultrasonography with serology in evaluating fibrosis degrees and diagnosing liver cirrhosis[J]. Chin J Ultrasonogr, 2002, 11(1):29-32.
郑荣琴,吕明德,谢仕斌,等.超声与血清肝纤维化标志物检测评价肝纤维化程度及诊断肝硬化的比较[J].中华超声影像学杂志, 2002, 11(1):29-32.
- [3] Luo RH, Yang SJ, Xie JQ, et al. Diagnostic value of five serum markers for liver fibrosis[J]. Chin J Hepatol, 2001, 9(3):148-150.
罗瑞红,杨绍基,谢俊强,等.肝纤维化血清五项标志物的诊断意义[J].中华肝脏病杂志, 2001, 9(3):148-150.
- [4] Hirata M, Akbar SM, Horiike N, et al. Noninvasive diagnosis of the degree of hepatic fibrosis using ultrasonography in patients with chronic liver disease due to hepatitis C virus[J]. Eur J Clin Invest, 2001, 31(6): 528-535.
- [5] McHutchison JG, Blatt LM, de Medina M, et al. Measurement of serum hyaluronic acid in patients with chronic hepatitis C and its relationship to liver histology[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2000, 15(8): 945-951.
- [6] Yin J, Yin L, Zhou XX, et al. Diagnosis of liver fibrosis by Doppler ultrasound assessment of hepatic veins compared with serological investigation of fibrosis parameter[J]. Chinese J Ultrasound Med, 2000, 16(4):291-293.
殷军,殷琳,周兴祥,等.肝静脉多普勒超声及血清标志物诊断肝纤维化的对比研究[J].中国超声医学杂志, 2000, 16(4):291-293.
- [7] Herbay AV, Frieling T, Haussinger D. Association between duplex Doppler sonographic flow pattern in right hepatic vein and various liver diseases[J]. J Clin Ultrasound, 2001, 29(1): 25-30.
- [8] Chinese Society of Infectious Disease and Parasitology and Chinese Society of Hepatology of Chinese Medical Association. The programme of prevention and cure for viral hepatitis[J]. Chin J Hepatol, 2000, 8(6):324-329.
中华传染病寄生虫病学分会肝脏病学分会.病毒性肝炎防治方案[J].中华肝脏病杂志,2000,8(6):324-329.
- [9] Xiong W, Wang SY. The characteristic of serum procollagen type Ⅲ in healthy children[J]. Chin J Pediatr, 1998, 36(11),682-683.
熊莞,王绍映.健康儿童血清Ⅲ型前胶原的年龄特征[J].中华儿科杂志,1998,36(11):682-683.