

肝脏弹性与慢性肝病患者的营养状况的关系研究

王春艳^{1,2}, 纪冬², 邵清², 李冰^{1,2}, 陈松海², 牟瑛², 宫雪², 陈国凤^{1,2} (1.解放军医学院, 北京 100853; 2.解放军第302医院, 北京 100039)

摘要: **目的** 明确肝脏弹性值与慢性肝病患者营养状况的相关性。**方法** 采用瞬时弹性成像(FibroScan)评价205例慢性肝病患者的肝纤维化情况, 根据FibroScan值将患者分为4个不同肝纤维化组别, 应用营养风险筛查表(NRS 2002)对各组患者进行营养风险筛查, 主观综合性营养评估(SGA)评价其营养不良状况, 使用Spearman秩相关方法分析其相关性。**结果** 应用NRS 2002筛查4组处于不同肝纤维阶段患者的营养风险, 结果提示伴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, 化验白蛋白及前白蛋白、淋巴细胞计数均逐渐降低, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。存在营养风险的慢性肝病患者较无营养风险组的肝脏弹性值增高, 肝硬化组符合这一特点, 而肝炎组的不同营养风险患者的肝脏弹性值差异无统计学意义($P = 0.4762$)。**结论** 不同肝脏弹性的慢性肝病患者其营养状况存在差异, 营养风险以及营养不良与肝脏弹性值有关。

关键词: 弹性显像技术; FibroScan; 肝病; 营养; 营养风险;

Survey of the relationship between liver stiffness and nutritional status of patients with chronic liver diseases

WANG Chun-yan^{1,2}, JI Dong², SHAO Qing², LI Bing^{1,2}, CHEN Song-hai², MU Ying², GONG Xue², CHEN Guo-feng^{1,2} (1.The PLA Medical College, Beijing 100853, China; 2.The 302 Military Hospital, Beijing 100039, China)

Abstract: Objective To clarify the relationship between liver stiffness and nutritional status of patients with chronic liver disease. **Methods** Liver stiffness of 205 hospitalized chronic liver disease patients were measured by transient elastography (FibroScan), and these patients were divided into four groups with different stage of liver fibrosis. Nutritional risk screening (NRS 2002) was applied to evaluate the nutrition risk of different groups of patients. Subjective global nutritional assessment (SGA) was used to determine the nutrition status of these patients. The relationship was analyzed with Spearman rank correlation. **Results** NRS 2002 screening showed that nutrition risk increased, nutrition status decreased when the liver fibrosis stage was getting severe, and the values of grasping power (HG), the triceps skinfold thickness (TSF), upper-arm circumference (MAC), prealbumin (PA), albumin (ALB) and total lymphocyte count (TLC) also declined, these differences were significant ($P < 0.05$). The liver stiffness values of cirrhotic patient with more nutrition risk were higher than those with less nutrition risk, whereas the same result wasn't observed in hepatitis patients. **Conclusions** There was difference in nutrition status among chronic liver disease patients with different liver stiffness, and increased nutrition risk or malnutrition might relate to liver stiffness.

Key words: Transient elastography; FibroScan; Chronic liver disease; Nutrition; Nutritional risk

肝纤维化是各种肝损伤因素致肝内弥漫性细胞外基质成分过度沉积的病理过程, 是各种肝脏疾病发展的最终共同途径。瞬时弹性成像(FibroScan)是近些年发展的一项评估肝纤维化的无创新技术, 通过检测肝脏弹性值评定肝纤维化情况, 具有良好的准确性以及特异性, 其特点是无创、快速、可重

复,能够客观定量评价肝纤维化^[1-4]。住院肝病患者的营养状况逐渐引起人们的重视,据调查显示,住院肝病患者约30%~50%存在营养风险^[5,6],大约75%的晚期肝病患者存在营养不良^[7]。然而,肝纤维化进展是否与营养状况有关却缺乏相关的研究数据。本文通过FibroScan评估住院肝病患者的肝纤维化情况,比较不同肝脏弹性值的患者的营养状况之间的差异,进一步明确肝脏弹性与慢性肝病患者营养状况之间的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2014年2月至2014年9月解放军第302医院肝纤维化诊疗中心住院的慢性肝病患者205例,年龄22~81岁,包括慢性肝炎者70例(慢性肝炎组),肝硬化者135例(肝硬化组)。诊断符合2001年版《病毒性肝炎防治方案》^[8]。入选标准:住院超过48小时,意识清楚并能配合完成调查且签署知情同意书。排除标准:神志不清、不能配合调查的患者或者不愿参与调查者,肝癌及糖尿病患者,体重指数(body mass index, BMI) > 28 kg/m²,因大量腹水无法准确测得肝脏弹性值患者。

1.2 方法 采用瞬时弹性成像(FibroScan)评估住院的205例慢性肝病患者的肝纤维化情况,根据肝脏弹性值将患者分为4个不同肝纤维化组别^[4,9]: FibroScan值 < 10.0 kPa(组1), ≥ 10.0 kPa且 < 18.0 kPa(组2), ≥ 18.0 kPa且 < 30.0 kPa(组3), ≥ 30.0 kPa(组4)。应用营养风险筛查表(nutritional risk screening, NRS 2002)对所有住院肝病患者进行营养风险筛查,主观综合性营养评估(subjective global nutritional assessment, SGA)评价其营养不良状况,同时记录处于不同肝纤维化组别患者的握力(HG)、肱三头肌皮褶厚度(TSF)

及上臂围(MAC)、入院时的前白蛋白(PA)、白蛋白(ALB)及淋巴细胞计数(TLC)。NRS 2002由经过培训的医师亲自进行评价,在患者入院后第二天早晨完成。质量控制措施包括:软尺及皮褶计均固定,统一由一名专业培训人员测量,握力仪固定,左右手分别测量3次,取平均值,记录以千克为单位。

1.3 统计学方法 采用SPSS 16.0进行统计学分析, GraphPad Prism 5.0做统计图。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,均值比较采用 t 检验,率的比较用 χ^2 检验或Fisher's精确检验。非正态分布数据采用中位数(四分位数 Q_1, Q_3)表示,组间比较采用非参数检验。相关性分析采用SPSS Spearman秩相关分析其相关性, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同肝纤维化组别患者的基本情况比较 入选患者年龄22~81岁,平均年龄(50.95 ± 11.84)岁,男性132例(64.39%),女性73例(35.61%)。按照肝脏弹性值将患者分为4组:组1为轻-中度纤维化(F_{0-2});组2为中-重度纤维化(F_{3-4});组3为代偿期肝硬化;组4为失代偿期肝硬化。各组间的年龄、性别、BMI、ALT差异无统计学意义, $P > 0.05$,见表1。

2.2 不同肝纤维化组别患者的营养状况的比较 应用NRS 2002筛查组1~组4处于不同纤维阶段的患者的营养风险,结果提示伴随肝纤维化程度的加重,营养风险发生率逐渐增加,分别为17.54%、25.45%、43.48%、53.19%;经 χ^2 检验差异有统计学意义($\chi^2 = 18.304, P = 0.000$);组间两两比较,组1与组3、组1与组4、组2与组4差异有统计学意义(P 均 < 0.05),其余各组间两两比较,差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。以SGA评估患者的营

表1 不同肝弹性组的基本情况($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	性别(例, 男/女)	BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	ALT(U/L, $\bar{x} \pm s$)
< 10.0 kPa (n = 57)	48.54 ± 10.10	35/22	23.89 ± 3.31	33.44 ± 34.26
≥ 10.0 kPa且 < 18.0 kPa (n = 55)	50.94 ± 11.88	37/18	23.66 ± 2.83	37.76 ± 33.91
≥ 18.0 kPa且 < 30.0 kPa (n = 46)	53.30 ± 11.75	25/21	23.39 ± 4.76	40.47 ± 34.87
≥ 30.0 kPa (n = 47)	52.85 ± 10.64	35/12	23.06 ± 3.19	45.89 ± 33.33
统计值	$F = 1.99$	$\chi^2 = 4.53$	$F = 0.50$	$F = 1.18$
P	0.11	0.21	0.68	0.31

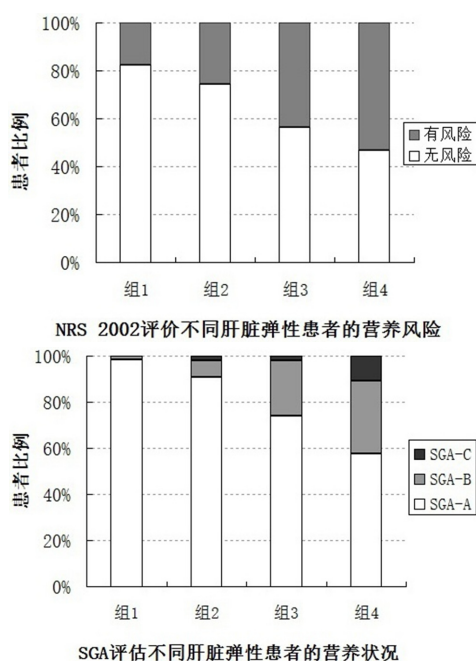


图1 不同肝纤维化组别患者的营养状况分析

注: 组1为FS < 10.0 kPa; 组2为FS ≥ 10.0 kPa且≤ 17.9 kPa; 组3为FS ≥ 18 kPa且≤ 29.9 kPa; 组4为FS ≥ 30.0 kPa

养状况, 结果仍提示肝硬度值越高, 营养不良程度越重, 营养不良发生率分别为1.75%、9.09%、26.09%、42.55%, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 33.57$, $P = 0.000$), 见图1。

2.3 不同肝纤维化组别患者常用营养指标的比较 比较不同肝纤维化组别患者的HG、TSF、MAC、PA、ALB及TLC, 提示随着肝硬化程度逐渐加重, 患者的上述营养指标均明显变差 ($P < 0.05$), 见

图2。相关性分析显示, 肝脏弹性值与上述营养指标均呈负相关, 相关系数分别为-0.198、-0.256、-0.231、-0.597、-0.691、-0.289, $P < 0.005$, 提示肝脏弹性值与营养有关。

2.4 不同营养风险的慢性肝病患者的肝脏弹性值比较 205例慢性肝病患者经NRS 2002评估营养风险, 存在营养风险者69例(有风险组), 无风险患者136例(无风险组), 总体营养风险发生率33.66%。有风险组[24.0 (13.8, 46.9) kPa]较无风险组[13.6 (7.6, 22.6) kPa]的肝脏弹性值[中位数(四分位数 Q_1 , Q_3)]增高, (Wilcoxon符号秩检验, $W = 12273.5$, $P < 0.0001$), 差异有统计学意义; 肝硬化组符合这一特点, 有风险组[28.6 (18.5, 56.2) kPa]较无风险组[20.2 (13.3, 35.3) kPa]肝脏弹性值的中位数偏高, (Wilcoxon符号秩检验, $W = 4938.0$, $P = 0.0014$); 慢性肝炎组不同营养风险患者的肝脏弹性值差异无统计学意义 ($P = 0.4762$), 见图3。

3 讨论

肝脏纤维化是肝炎发展至肝硬化的必经途径, 各种原因的肝损伤均可以导致肝脏纤维化的启动, 甚至形成肝硬化、肝癌。早期发现肝脏纤维化并给予相应的治疗十分重要。影响肝脏纤维化形成的因素有很多, 但营养状况是否与肝脏纤维化进展有关

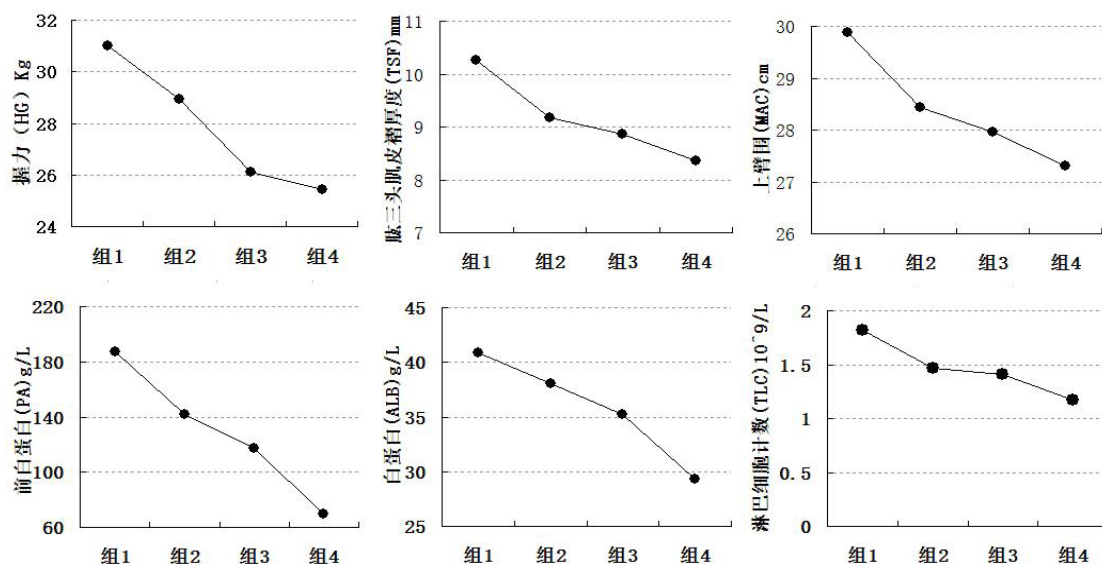


图2 不同纤维化组别常用营养指标均值变化趋势

注: 组1为FS < 10.0 kPa; 组2为FS ≥ 10.0 kPa且≤ 17.9 kPa; 组3为FS ≥ 18 kPa且≤ 29.9 kPa; 组4为FS ≥ 30.0 kPa

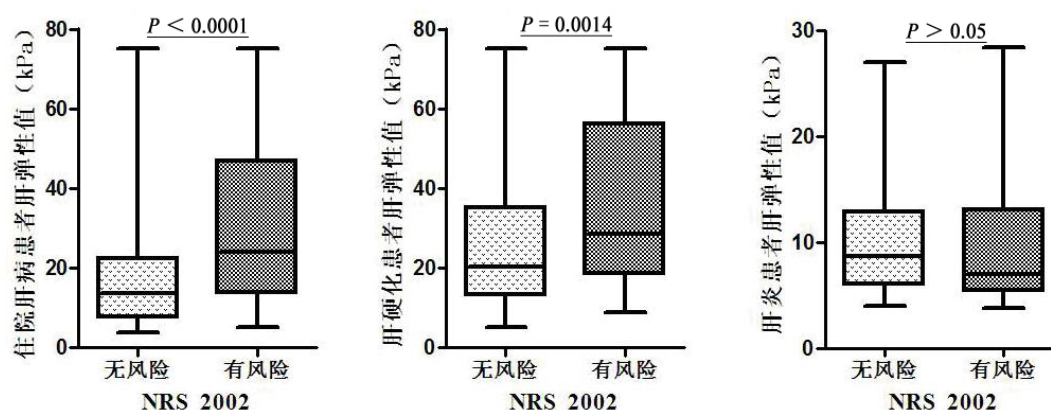


图3 不同营养风险的慢性肝病患者肝脏弹性值比较

却缺乏相应的临床研究。肝脏作为营养物质代谢的“生化工厂”，一旦出现肝脏疾病，将影响能量的合成与代谢，从而影响营养状况。多项研究表明，营养不良可以影响肝病患者预后，增加并发症的发生率及病死率，降低其存活率，并恶化肝功能^[10,11]。

FibroScan能够准确的检测肝脏纤维化程度已被多项研究所证实^[4,12]，通过测定肝脏弹性值可将慢性肝病患者分为不同的阶段。NRS 2002是在2002年ESPEN在128个随机对照临床研究的基础上，发展的一个有客观依据的营养风险筛查工具，其是惟一以循证医学为基础的营养筛查工具，可应用于多个领域，被欧洲推荐为住院患者营养风险评定的首选工具^[13]。本实验将瞬时弹性成像技术与NRS 2002相结合，一方面，通过评定处于不同肝脏纤维化阶段的营养状况，通过研究得出伴随肝脏弹性值的增加，其营养风险以及营养不良发生率随之增加；另一方面，应用NRS 2002将慢性肝病患者进行营养分组，亦发现存在营养风险的患者其肝脏弹性值较无营养风险组增高，且在肝硬化患者中尤为明显。

评价慢性肝病患者的营养状况的方法很多，主要包括握力、肱三头肌皮皱厚度和上臂围、白蛋白、前白蛋白、淋巴细胞计数等。握力测定是一种简便易行的评价营养状态的方法，通过反映骨骼肌功能从而敏感的评估营养状况^[14]。肱三头肌皮皱厚度和上臂肌围是评价营养状态常用的指标，也是ESPEN指南推荐使用的方法之一^[15]。白蛋白和前白蛋白由肝脏合成，是评价肝脏合成功能的重要指标，也是慢性肝病患者营养不良的重要参数^[14]，

淋巴细胞计数是反映机体免疫功能的指标之一。本研究通过比较不同肝纤维化组患者的上述营养状况指标发现，纤维化程度越重的患者，营养相关指标越差，其握力下降，肱三头肌皮皱厚度和上臂围减少，化验白蛋白及前白蛋白、淋巴细胞计数均逐渐降低。

当然，影响肝脏弹性值的因素有很多，如年龄、性别、BMI以及ALT，尤其是ALT水平明显升高时肝脏弹性值会有所升高^[16]，本研究排除了上述因素对于不同肝纤维化组别的影响，通过研究表明不同肝脏弹性的慢性肝病患者营养状况存在差异，肝脏弹性与营养有相关性。本研究也存在一些不足，关于营养支持是否改变肝脏弹性值有待进一步研究。总之，本研究取得的一系列数据有望通过肝脏弹性值动态监测慢性肝病患者的营养状况变化，方便此类患者进行相应的营养支持，从而改善预后。

参考文献

- [1] Ferraioli G, Tinelli C, Dal Bello B, et al. Performance of liver stiffness measurements by transient elastography in chronic hepatitis[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19: 49-56.
- [2] Castera L. Noninvasive methods to assess liver disease in patients with hepatitis B or C[J]. *Gastroenterology*, 2012, 142: 1293-1302.
- [3] Duarte-Rojo A, Altamirano JT, Feld JJ. Noninvasive markers of fibrosis: key concepts for improving accuracy in daily clinical practice[J]. *Ann Hepatol*, 2012, 11: 426-439.
- [4] 韩萍, 张健, 李永纲, 等. 瞬时弹性扫描诊断肝纤维化准确性研究[J]. *传染病信息*, 2010, 23: 139-140, 143.
- [5] 郭会敏, 周莉, 马文晨, 等. 北京地区住院肝病患者营养风险状况[J]. *中华肝脏病杂志*, 2013, 21: 734-738.
- [6] 熊墨龙, 罗序睿. 南昌地区390例住院肝病患者营养风险筛查[J]. *中*

- 华临床营养杂志,2011,19:295-297.
- [7] Carvalho L, Parise ER. Evaluation of nutritional status of nonhospitalized patients with liver cirrhosis[J]. Arq Gastroenterol,2006,43:269-274.
- [8] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 肝病学会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华肝脏病杂志,2000,8:324-329.
- [9] 纪冬, 邵清, 李冰, 等. Fibroscan对恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝硬化的疗效评价[J]. 传染病信息,2014,27:213-215.
- [10] Altamirano J, Fagundes C, Dominguez M, et al. Acute kidney injury is an early predictor of mortality for patients with alcoholic hepatitis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol,2012,10:65-71.
- [11] Sam J, Nguyen GC. Protein-calorie malnutrition as a prognostic indicator of mortality among patients hospitalized with cirrhosis and portal hypertension[J]. Liver Int,2009,29:1396-1402.
- [12] 张健, 韩萍, 邵清, 等. 瞬时弹性成像诊断肝脏纤维化的准确性研究[J]. 解放军医学杂志,2011,36:1134-1135.
- [13] Kondrup J, Allison SP, Elm M, et al. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002[J]. Clin Nutr,2003,22:415-421.
- [14] 孔明, 段钟平. 终末期肝病患者营养状况评价与风险筛查方法[J]. 实用肝脏病杂志,2011,14:482-486.
- [15] Plauth M, Cabre E, Campillo B, et al. ESPEN Guidelines on parenteral nutrition hepatology[J]. Clin Nutr,2009,28:436-444.
- [16] 李冰, 张健, 韩萍, 等. 瞬时弹性扫描仪测定中国人慢性乙型肝炎患者肝脏硬度的影响因素分析[J]. 中国实验诊断学,2011,15:2061-2063.

收稿日期: 2015-01-16

· 消息 ·

本刊常用英文缩写词汇

- | | |
|---|---|
| 甲型肝炎病毒 (hepatitis A virus, HAV) | 乙型肝炎病毒表面抗原/乙型肝炎S抗原 (HBsAg) |
| 乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) | 乙型肝炎病毒表面抗体/抗-HBs (HBsAb) |
| 丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) | 乙型肝炎病毒e抗体 (HBeAb) |
| 慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) | 乙型肝炎病毒核心抗原 (HBcAg) |
| 慢性丙型肝炎 (chronic hepatitis C, CHC) | 乙型肝炎病毒核心抗体/抗-HBc (HBcAb) |
| 肝细胞肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) | 乙型肝炎病毒e抗原 (HBeAg) |
| 原发性肝癌 (primary hepatocellular carcinoma, PHC) | 乙型肝炎病毒标志物 (HBV-M) |
| 人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) | 丙型肝炎病毒抗体 (抗-HCV) |
| 巨细胞病毒 (CMV) | 前S1抗原 (pre-S1Ag) |
| 获得性免疫缺陷综合征 (AIDS) | 前S2抗原 (pre-S2Ag) |
| 血压 (BP) | 肝功能分级 (Child-Pugh) |
| 红细胞 (RBC) | 持续病毒学应答 (SVR) |
| 白细胞 (WBC) | 聚乙二醇化干扰素 (Peg-IFN) |
| 血小板 (PLT) | 核苷(酸)类似物 (NA) |
| 白蛋白 (ALB) | 拉米夫定 (lamivudine, LAM) |
| 总蛋白 (TP) | 替比夫定 (telbivudine, LdT) |
| 血红蛋白 (Hb) | 阿德福韦酯 (adefovir dipivoxil, ADV) |
| 免疫球蛋白 (Ig) | 替诺福韦酯 (tenofovir, TDF) |
| 甲胎蛋白 (AFP) | 恩替卡韦 (entecavir, ETV) |
| 白细胞介素 (IL) | 利巴韦林 (ribavirin, RBV) |
| 干扰素 (IFN) | 酶联免疫吸附试验 (ELISA) |
| 总胆红素 (TBil) | 聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) |
| 直接胆红素 (DBil) | 荧光定量聚合酶链反应 (FQ-PCR) |
| 丙氨酸氨基转氨酶 (ALT) | 重症监护病房 (ICU) |
| 天门冬氨酸氨基转氨酶 (AST) | 循证医学 (EBM) |
| 谷氨酰转肽酶 (GGT) | 凝血酶原活动度 (PTA) |
| 血清铜蓝蛋白 (CER) | 凝血酶原时间 (PT) |