

Liên quan giữa lâm sàng, xét nghiệm với độ xơ hóa gan và giá trị của một số phương pháp chẩn đoán xơ hóa gan không xâm lấn trong bệnh gan nhiễm mỡ

Relationship of clinical, laboratory tests to liver fibrosis and the value of some noninvasive methods for diagnosis of liver fibrosis in fatty liver disease

Vũ Thị Thu Trang*, Trịnh Tuấn Dũng**,
Nguyễn Tiến Thịnh**, Dương Minh Thắng**

*Trường Đại học Y dược Hải Phòng,
**Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá mối liên quan giữa một số yếu tố lâm sàng, xét nghiệm với độ xơ hóa gan và giá trị của một số phương pháp chẩn đoán xơ hóa gan không xâm lấn trong bệnh gan nhiễm mỡ. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 102 bệnh nhân gan nhiễm mỡ được chẩn đoán bằng sinh thiết gan và xét nghiệm mô bệnh học. **Kết quả và kết luận:** BMI, vòng bụng là yếu tố nguy cơ có liên quan đến mức độ xơ hóa gan. AST, GGT huyết thanh có tương quan thuận với mức độ xơ hóa gan; tiểu cầu, tỷ lệ prothrombin có tương quan nghịch với mức độ xơ hóa gan. APRI, FIB4, Forns có giá trị cao trong chẩn đoán xơ gan và xơ hóa gan tiến triển ($F_3 - F_4$) trong bệnh gan nhiễm mỡ, và có giá trị vừa phải trong chẩn đoán xơ hóa gan mức độ nhẹ và trung bình ($F_1 - F_2$), không chẩn đoán được xơ hóa gan giai đoạn sớm.

Từ khóa: Bệnh gan nhiễm mỡ, viêm gan nhiễm mỡ, xơ hóa gan.

Summary

Objective: To assess the relationship of some clinical, biochemical factors to liver fibrosis and the value of some noninvasive methods for diagnosis of liver fibrosis. **Subject and method:** A cross-sectional study of 102 patients with liver fatty disease diagnosed by liver biopsy and histopathological examination. **Result and conclusion:** BMI and abdominal circumference were risk factors that were related to the degree of liver fibrosis. Serum AST, GGT were positively correlated with the degree of liver fibrosis; platelet, prothrombin ratio was inversely correlated with the degree of liver fibrosis. APRI, FIB4, Forns had a high value in the diagnosis of cirrhosis and advanced liver fibrosis ($F_3 - F_4$) in fatty liver disease, and had moderate value in the diagnosis of mild and moderate liver fibrosis ($F_1 - F_2$), without diagnosis early liver fibrosis.

Keywords: Fatty liver disease, steatohepatitis, liver fibrosis.

1. Đặt vấn đề

Bệnh gan nhiễm mỡ là một bệnh gan mạn tính phổ biến do nhiều nguyên nhân gây ra, liên

quan chủ yếu đến các rối loạn chuyển hóa lipid, đề kháng insulin, lạm dụng rượu và một số nguyên nhân khác. Các bằng chứng nghiên cứu cho thấy, tỷ lệ bệnh gan nhiễm mỡ ngày càng gia tăng trong vài thập kỷ qua đặc biệt gan nhiễm mỡ không do rượu. Bệnh gan nhiễm mỡ tiến triển qua nhiều giai đoạn: Gan nhiễm mỡ đơn

Ngày nhận bài: 21/3/2019, ngày chấp nhận đăng: 02/4/2019

Người phản hồi: Vũ Thị Thu Trang

Email: trangbmn@gmail.com - Trường ĐH Y Dược Hải Phòng

thuần, viêm gan nhiễm mỡ và xơ gan. Việc đánh giá xơ hóa gan là vô cùng quan trọng trong bệnh gan nhiễm mỡ, tiêu chuẩn vàng cho việc chẩn đoán độ xơ hóa vẫn là sinh thiết gan và xét nghiệm mô bệnh học, tuy nhiên đây cũng là một thủ thuật xâm lấn tốn kém và không dễ thực hiện một cách rộng rãi, vì vậy nhiều xét nghiệm không xâm lấn được nghiên cứu áp dụng nhằm thay thế sinh thiết gan. Nghiên cứu này thực hiện nhằm mục tiêu: *Đánh giá mối liên quan giữa một số yếu tố lâm sàng, xét nghiệm với độ xơ hóa gan. Nhận xét giá trị của một số phương pháp chẩn đoán xơ hóa gan không xâm lấn trong bệnh gan nhiễm mỡ.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Đối tượng gồm 102 bệnh nhân gan nhiễm mỡ được khám, chẩn đoán và điều trị tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 12 năm 2013 đến tháng 12 năm 2016.

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

Bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên, được chẩn đoán xác định bằng xét nghiệm mô bệnh học là gan nhiễm mỡ bất kể do rượu, không do rượu hay các nguyên nhân khác như viêm gan vi rút B, C, thuốc ...

Tiêu chuẩn chẩn đoán

Chẩn đoán gan nhiễm mỡ khi trên mô bệnh học có $\geq 5\%$ số tế bào gan bị nhiễm mỡ (đếm số lượng tế bào gan trên 5 vi trường ở độ phóng đại 400 lần, chia lấy số lượng trung bình) [1], [2].

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu. Có chống chỉ định sinh thiết gan: Số lượng

tiểu cầu $< 60G/L$, tỷ lệ prothrombin $< 70\%$, suy hô hấp, suy tim nặng, khí phế thũng, nhiễm trùng đường mật, bệnh nhân đang có nhiễm trùng nặng, bệnh bột gan... Ung thư gan, áp xe gan, xơ gan mất bù. Mẫu sinh thiết gan không đạt tiêu chuẩn.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu mô tả cắt ngang, tiến cứu. Cỡ mẫu nghiên cứu được thực hiện theo phương pháp chọn mẫu thuận tiện.

Sinh thiết gan được thực hiện bằng súng sinh thiết fast-gun và kim sinh thiết fast-cut dưới hướng dẫn của siêu âm tại Khoa Nội tiêu hóa (A3), Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. Xét nghiệm mô bệnh học: Mô gan được nhuộm bằng 3 phương pháp, nhuộm Hematoxylin Eosin thông thường, nhuộm Trichrome Masson và nhuộm hóa mô miễn dịch với kháng thể Vimentin để đánh giá độ xơ hóa.

Chỉ tiêu nghiên cứu bao gồm: Một số đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm enzym gan, mỡ máu, đường máu, mức độ xơ hóa đánh giá theo thang điểm Metavir, các test chẩn đoán xơ hóa (APRI, FIB-4, Forns). Công thức tính:

$APRI = (AST (U/L) / \text{Giới hạn bình thường trên của AST}) \times 100 / \text{Số lượng tiểu cầu (G/L)}$.

$FIB-4 = (Tuổi (năm) \times AST (U/L)) / ((\text{Số lượng tiểu cầu (G/L)} \times (ALT (U/L))^{1/2})$.

$Forns = 7,811 - 3,131 \times \ln(\text{tiểu cầu } (10^9/L)) + 0,781 \times \ln(GGT (U/L)) + 3,467 \times \ln(\text{tuổi (năm)}) - 0,014 (\text{cholesterol (mg/dL)})$.

2.3. Xử lý số liệu

Số liệu được xử lý bằng phương pháp thống kê y học, sử dụng phần mềm SPSS version 19.0.

3. Kết quả

Bảng 1. Liên quan giữa đặc lâm sàng với mức độ xơ hóa gan

Đặc điểm	Xơ hóa $F_0 - F_2$ (n = 85)	Xơ hóa $F_3 - F_4$ (n = 17)	OR	p	95% CI
----------	--------------------------------	--------------------------------	----	---	--------

Tuổi (năm)	49,75 ± 12,6	49,88 ± 10,83	0,2	>0,05	0,598 - 1,046
Giới (nam/nữ)	54/31	14/3	0,373	>0,05	0,999 - 1,401
Vòng bụng (cm)	87,8 ± 5,73	84,82 ± 4,53	0,597	<0,05	0,807 - 0,998
BMI	22,4 ± 2,05	22,69 ± 1,68	0,704	<0,05	0,529 - 0,937

Bảng 1. Liên quan giữa đặc lâm sàng với mức độ xơ hóa gan (Tiếp theo)

Đặc điểm	Xơ hóa F ₀ - F ₂ (n = 85)	Xơ hóa F ₃ - F ₄ (n = 17)	OR	p	95%CI
Béo phì	31 (36,5%)	2 (11,8%)	0,232	>0,05	0,05 - 1,083
Đái tháo đường	12 (14,1%)	2 (11,8%)	0,811	>0,05	0,164 - 4,004
Rối loạn lipid máu	28 (32,9%)	2 (11,8%)	0,271	>0,05	0,598 - 1,270
Hội chứng chuyển hóa	14 (16,5%)	1 (5,9%)	0,317	>0,05	0,39 - 2,588

Nhận xét: Có mối liên quan giữa vòng bụng, BMI và mức độ xơ hóa gan với OR tương ứng là 0,587 và 0,704, p<0,05.

Bảng 2. Tương quan giữa một số xét nghiệm với mức độ xơ hóa gan

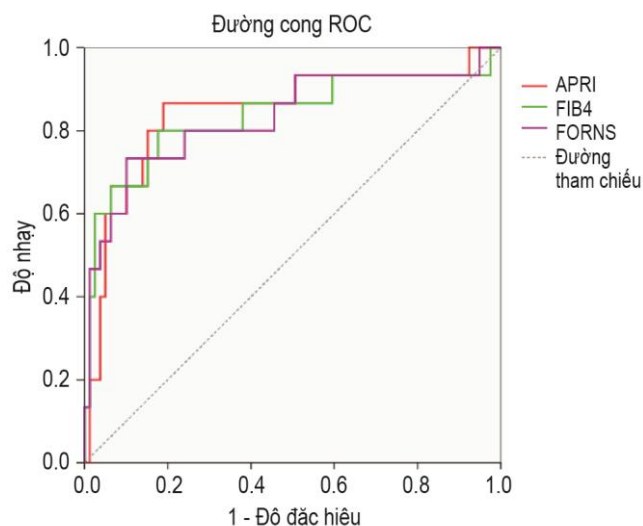
Đặc điểm	Xơ hóa F ₀ - F ₂ n = 85	Xơ hóa F ₃ - F ₄ n = 17	Hệ số tương quan r	p
AST (U/l)	46,45 ± 65,64	83,19 ± 56,36	0,271	<0,05
ALT (U/l)	47,0 ± 58,16	55,47 ± 40,34	0,154	>0,05
GGT (U/l)	131,75 ± 272,90	469,98 ± 509,08	0,371	<0,001
Glucose (mmol/l)	6,42 ± 2,42	7,0 ± 2,41	0,087	>0,05
Cholesterol TP (mmol/l)	5,24 ± 1,84	5,0 ± 1,82	-0,057	>0,05
Triglycerid (mmol/l)	3,65 ± 6,25	2,5 ± 2,41	-0,143	>0,05
Bilirubin TP (mmol/l)	12,65 ± 6,89	17,42 ± 10,13	0,281	>0,05
Albumin (g/l)	43,19 ± 8,11	39,99 ± 5,21	-0,179	>0,05
Tiểu cầu (G/l)	246,51 ± 74	171 ± 83,18	-0,314	<0,05
Prothrombin (%)	107,54 ± 16,46	88,61 ± 16,63	-0,38	<0,001

Nhận xét: Có mối tương quan thuận giữa nồng độ AST, GGT với độ xơ hóa gan (r tương ứng là 0,271, 0,371, p<0,05). Có mối tương quan nghịch giữa tiểu cầu và tỷ lệ prothrombin với mức độ xơ hóa gan (r tương ứng là -0,314 và -0,38, p<0,05).

Bảng 3. Giá trị của một số test không xâm lấn trong chẩn đoán phân biệt xơ hóa gan mức độ nhẹ và vừa với xơ hóa gan mức độ nặng

Chỉ số	Xơ hóa gan nhẹ và vừa (F ₀ - F ₂) với xơ hóa gan nặng (F ₃ - F ₄)					
	AUC	p	95% CI	Điểm cắt	Độ nhạy	Độ đặc hiệu

APRI	0,85	<0,001	0,718 - 0,973	0,52	86,7%	81,0%
FIB-4	0,84	<0,001	0,694 - 0,976	1,92	80,0%	82,3%
Forns	0,83	<0,001	0,695 - 0,979	9,25	73,3%	89,9%

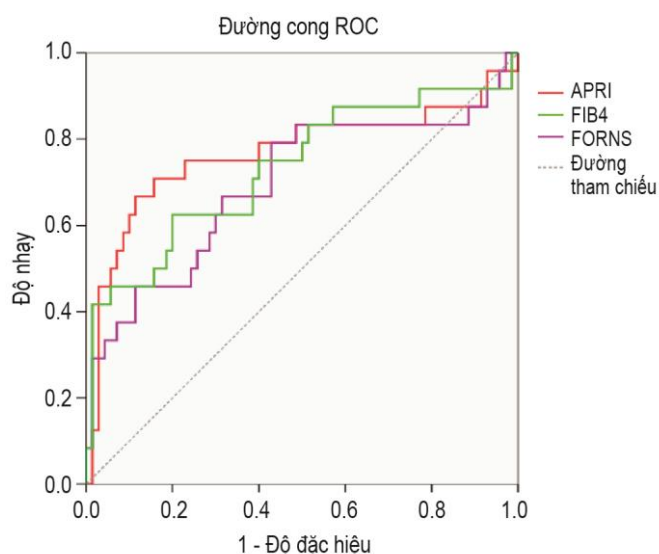


Biểu đồ 1. Đường cong ROC của các test không xâm lấn trong chẩn đoán phân biệt xơ hóa gan nặng ($F_3 - F_4$) với xơ hóa gan nhẹ và vừa ($F_0 - F_2$)

Nhận xét: APRI, FIB-4, Forns đều có giá trị khá tốt để chẩn đoán phân biệt xơ hóa gan mức độ nặng ($F_3 - F_4$) với xơ hóa gan mức độ nhẹ và vừa ($F_0 - F_2$) với AUC-ROC > 0,8 và $p < 0,001$.

Bảng 4. Giá trị của một số test không xâm lấn trong chẩn đoán phân biệt xơ hóa gan mức độ vừa và nặng với xơ hóa gan mức độ nhẹ

Chỉ số	Xơ hóa gan nhẹ ($F_0 - F_1$) với xơ hóa gan vừa và nặng ($F_2 - F_4$)					
	AUC	p	95% CI	Điểm cắt	Độ nhạy	Độ đặc hiệu
APRI	0,77	< 0,001	0,631 - 0,902	0,62	66,7%	88,6%
FIB-4	0,73	0,001	0,602 - 0,864	1,82	62,5%	80,0%
Forns	0,70	0,005	0,557 - 0,833	7,44	79,2%	57,1%

**Biểu đồ 2.** Đường cong ROC của các test không xâm lấn

trong chẩn đoán phân biệt xơ hóa gan vừa và nặng ($F_2 - F_4$) với xơ hóa gan nhẹ ($F_0 - F_1$)

Nhận xét: Các test APRI, FIB-4, Forns đều có giá trị mức độ vừa để phân biệt xơ hóa gan mức độ vừa và nặng ($F_2 - F_4$) với xơ hóa gan mức độ nhẹ ($F_0 - F_1$).

Bảng 5. Giá trị của một số test không xâm lấn trong chẩn đoán xác định xơ gan

Chỉ số	Không xơ gan ($F_0 - F_3$) với có xơ gan (F_4)					
	AUC	p	95% CI	Điểm cắt	Độ nhạy	Độ đặc hiệu
APRI	0,9	<0,05	0,905 - 0,995	0,92	100%	85,6%
FIB-4	0,91	<0,05	0,855 - 0,976	2,7	100%	86,6%
Forns	0,95	<0,05	0,905 - 0,995	10,2	100%	92,2%

Nhận xét: Các chỉ số APRI, FIB-4, Forns đều có giá trị tốt để chẩn đoán xơ gan với AUC-ROC $\geq 0,9$ và $p < 0,05$, độ nhạy và độ đặc hiệu cao trên 80%.

Bảng 6. Giá trị của một số test không xâm lấn trong chẩn đoán xác định có xơ hóa gan hay không xơ hóa gan

Chỉ số	Không xơ hóa (F_0) với có xơ hóa ($F_1 - F_4$)		
	AUC	p	95% CI
APRI	0,594	>0,05	0,339 - 0,850
FIB-4	0,635	>0,05	0,443 - 0,827
Forns	0,699	>0,05	0,478 - 0,910

Nhận xét: Các test không xâm lấn không có giá trị trong chẩn đoán phân biệt có xơ hóa và không xơ hóa gan ($p > 0,05$).

4. Bàn luận

Qua nghiên cứu 102 bệnh nhân gan nhiễm mỡ tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 12 năm 2013 đến tháng 12 năm 2016 thu được một số kết quả sau:

Về mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng với mô bệnh học, chúng tôi nhận thấy có mối liên

quan giữa chỉ số vòng bụng và chỉ số khối cơ thể với độ xơ hóa gan. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với các nghiên cứu trên thế giới. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh trong bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu, giới, chỉ số BMI, béo phì, béo bụng là yếu tố nguy cơ độc lập với mức độ xơ hóa gan [4]. Theo Bruno Raynard [5] cũng cho thấy giới tính, chỉ số BMI, béo phì là yếu tố nguy cơ độc lập với mức độ xơ hóa gan ở bệnh nhân bệnh gan do rượu.

Phân tích tương quan tuyến tính giữa một số chỉ số xét nghiệm với xơ hóa gan trên mô bệnh học trong bệnh gan nhiễm mỡ chúng tôi nhận thấy có mối tương quan thuận giữa hoạt độ AST huyết thanh và hoạt độ GGT huyết thanh với mức độ xơ hóa gan với r là 0,271 và 0,371 và $p < 0,05$. Kết quả của chúng tôi cũng cho thấy có mối tương quan nghịch giữa số lượng tiểu cầu và tỷ lệ prothrombin với mức độ xơ hóa gan trên mô bệnh học (r tương ứng là -0,314 và -0,38 với $p < 0,05$). Không nhận thấy có mối tương quan giữa nồng độ glucose máu lúc đói, mỡ máu với mức độ xơ hóa gan.

Đánh giá giá trị của một số test không xâm lấn đơn giản trong lâm sàng chẩn đoán xơ hóa gan trong bệnh gan nhiễm mỡ chúng tôi nhận thấy, để chẩn đoán xơ gan (F_4) các test APRI, FIB-4, Forns có giá trị chẩn đoán tốt với diện tích dưới đường cong AUC-ROC $> 0,9$, $p < 0,05$ và có độ nhạy là 100%, độ đặc hiệu khá cao trên 80%. Để đánh giá xơ hóa gan tiến triển $F_3 - F_4$ các test cũng đều có giá trị chẩn đoán khá tốt với diện tích dưới đường cong AUC-ROC đều trên 0,8, với $p < 0,05$, độ nhạy và độ đặc hiệu cũng khá tốt hầu hết trên 80%. Chẩn đoán xơ hóa gan mức độ trung bình trở lên ($F_2 - F_4$), các test trên có giá trị thấp hơn, diện tích dưới đường cong của APRI, FIB4 và Forns lần lượt là 0,77, 0,73 và 0,70 với $p < 0,05$. Tuy nhiên, các test chẩn đoán không xâm lấn trên không có giá trị chẩn đoán xơ hóa gan sớm $F_0 - F_1$, diện tích dưới đường cong nhỏ dưới 0,7 và $p > 0,05$. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự một số nghiên cứu trên thế giới. Theo một phân tích tổng hợp

nhiều nghiên cứu của G. Xiao [8] đánh giá các test chẩn đoán không xâm lấn trong bệnh gan nhiễm mỡ cho thấy AUC-ROC của APRI trong chẩn đoán xơ hóa gan nhẹ trung bình là 0,7 (0,54 - 0,87), trong chẩn đoán xơ hóa gan vừa và nặng là 0,75 (0,6 - 0,92) và trong xơ gan là 0,75 (0,6 - 0,84), điểm cắt, độ nhạy và độ đặc hiệu cũng rất khác nhau giữa các nghiên cứu. Theo nghiên cứu của tác giả G. Xiao [8] cũng cho thấy FIB-4 có giá trị khá tốt trong chẩn đoán xơ hóa gan từ mức độ nhẹ cho tới xơ gan với AUC dao động từ 0,7 đến 0,89, độ nhạy và độ đặc hiệu cũng khá cao trên 70% với điểm cắt từ 1,51 - 2,48. Wenjing Sun [6] cũng phân tích tổng hợp trên 1.038 bệnh nhân cho thấy AUC-ROC của FIB-4 trong chẩn đoán xơ hóa gan ở bệnh nhân gan nhiễm mỡ không do rượu trung bình là 0,8. Theo Sanal MG [7] chỉ số Forns trong đánh giá xơ hóa gan của viêm gan C mạn tính có AUC dao động từ 0,76 - 0,86. Lykiardopoulos B. nghiên cứu trong bệnh gan nhiễm mỡ cho kết quả AUC-ROC = 0,77, độ nhạy và độ đặc hiệu thấp (42% và 25% ở điểm cắt 6,9).

5. Kết luận

Trong bệnh gan nhiễm mỡ, chỉ số BMI, vòng bụng là yếu tố nguy cơ có liên quan đến mức độ xơ hóa gan. Nồng độ AST, GGT huyết thanh có tương quan thuận với mức độ xơ hóa gan, tiểu cầu, tỷ lệ prothrombin có tương quan nghịch với mức độ xơ hóa gan. Các test APRI, FIB4, Forns có giá trị cao trong chẩn đoán xơ gan và xơ hóa gan tiến triển trong bệnh gan nhiễm mỡ, tuy nhiên không chẩn đoán được xơ hóa gan giai đoạn sớm và có giá trị vừa phải trong chẩn đoán xơ hóa gan mức độ nhẹ và trung bình.

Tài liệu tham khảo

1. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE et al (2018) *The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the american association for the study of liver diseases*. Hepatology 67(1): 328-357.

2. Dugum M and Mccullough A (2015) *Diagnosis and management of alcoholic liver disease*. J Clin Transl Hepatol 3(2): 109-116.
3. Enomoto H, Bando Y, Nakamura H et al (2015) *Liver fibrosis markers of nonalcoholic steatohepatitis*. World J Gastroenterol 21(24): 7427-7435.
4. Pang Q, Zhang JY, Song SD et al (2015) *Central obesity and nonalcoholic fatty liver disease risk after adjusting for body mass index*. World J Gastroenterol 21(5): 1650-1662.
5. Raynard B, Balian A, Fallik D et al (2002) *Risk factors of fibrosis in alcohol-induced liver disease*. Hepatology 35(3): 635-638.
6. Sun W, Cui H, Li N et al (2016) *Comparison of FIB-4 index, NAFLD fibrosis score and BARD score for prediction of advanced fibrosis in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis study*. Hepatol Res 46(9): 862-870.
7. Sanal MG (2015) *Biomarkers in nonalcoholic fatty liver disease-the emperor has no clothes?*. World J Gastroenterol 21(11): 3223-3231.
8. Xiao G, Zhu S, Xiao X et al (2017) *Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis*. Hepatology 66(5): 1486-1501.