

Phương pháp không xâm lấn để xác định mức độ xơ hóa của NAFLD và NASH

Các điểm chính

- Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD) là bệnh gan mạn tính phổ biến nhất trên toàn thế giới. Quan trọng để xác định bệnh nhân bị tổn thương gan hoạt động và xơ gan tiến triển.
- Sinh thiết gan là một thủ tục xâm lấn không phù hợp để đánh giá lặp đi lặp lại. Độ chính xác của nó giới hạn bằng cách lấy mẫu sai lệch và độ biến thiên của người quan sát trực tiếp và giữa những người quan sát.
- Kiểm tra X quang định kỳ như siêu âm và chụp cắt lớp vi tính có thể phát hiện gan nhiễm mỡ khi nhiễm mỡ ảnh hưởng đến hơn một phần ba tế bào gan. Tuy nhiên các hình ảnh đó không thể phân biệt viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH) hoặc xơ hóa.
- Mức cytokerin-18 trong huyết tương phản ánh hoạt động apoptotic và là một dấu ấn sinh học tốt cho NASH.
- Dấu sinh học loại I đề cập đến các xét nghiệm sinh hóa dựa trên sinh lý bệnh của xơ hóa, chẳng hạn như các phép đo của tạo xơ hóa và tiêu sợi huyết. Các dấu ấn sinh học loại II thường được đo các thông số lâm sàng có liên quan đến mức độ xơ hóa. Chúng có độ chính xác vừa phải trong việc phát hiện xơ hóa.
- Đo độ đàn hồi thoáng qua (TE) là một kỹ thuật chính xác và có thể lặp lại đối với bệnh xơ gan và đã được xác nhận trong bệnh nhân bị NAFLD và NASH. TE giới hạn ở những người béo phì nhưng có thể được cải thiện với việc sử dụng đầu dò XL mới.
- Các kỹ thuật cộng hưởng từ (MR) mới, chẳng hạn như cộng hưởng từ phổ của proton trong chẩn đoán gan nhiễm mỡ và MR Elastography cho xơ hóa, có độ chính xác cao và có thể là phương pháp để đánh giá bệnh nhân NAFLD. Hiện tại ứng dụng của họ bị giới hạn bởi thời gian khám dài, chi phí và trang thiết bị.

I. Giới thiệu

Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD) là một trong những bệnh gan mạn tính phổ biến nhất trên toàn thế giới. Khoảng 20 - 40% dân số nói chung bị NAFLD. Trong đó một số bệnh nhân dần dần có thể bị xơ gan và ung thư biểu mô tế bào gan (HCC) do NAFLD, phần lớn bệnh thâm lặng và sẽ không phát

Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Practical Guide, First Edition. Edited by Geoffrey C. Farrell, Arthur J. McCullough, and Christopher P. Day.

© 2013 John Wiley & Sons, Ltd. Published 2013 by John Wiley & Sons, Ltd.

triển biến chứng gan trong cuộc đời của họ. Làm thế nào để biết các trường hợp nguy cơ cao trong số lượng lớn bệnh nhân bị bệnh gan thầm lặng hoặc trường hợp nào là lành tính là mục tiêu lâm sàng chính. Rõ ràng là không thực tế để thực hiện sinh thiết gan trên mỗi bệnh nhân cho một bệnh mà ảnh hưởng đến hơn một phần tư dân số. Mặt khác, nếu chúng ta không làm việc với những bệnh nhân này, chúng tôi chắc chắn sẽ bỏ lỡ một số người có biểu hiện lâm sàng phức tạp. Trong chương này, chúng tôi thảo luận về các phương pháp không xâm lấn để xác định mức độ nghiêm trọng của NAFLD.

II. Sinh thiết gan

Theo truyền thống, sinh thiết gan là tiêu chuẩn vàng cho chẩn đoán và đánh giá NAFLD. Từ việc phát hiện gan nhiễm mỡ, đó là dấu hiệu đặc trưng NAFLD, sinh thiết gan được sử dụng để loại trừ các bệnh gan khác như viêm gan tự miễn và bệnh gan chuyển hóa. Bên cạnh đó, sinh thiết gan được sử dụng để đánh giá mức độ viêm hoại tử và xơ hóa, các tính năng chính của viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH).

Theo các nghiên cứu dọc, đặc điểm mô học như viêm gan mỡ (NASH) và xơ hóa đáng kể là dự báo nguy cơ tử vong và biến chứng gan. Hạn chế chính của sinh thiết gan là tình trạng xâm lấn (Bảng 1.1). Sinh thiết gan thường được thực hiện theo kỹ thuật vô trùng sử dụng kim 16 đến 18. Một lõi của mô gan 2 đến 4 cm trong chiều dài thu được.

Mặc dù thủ thuật tương đối an toàn, chảy máu đáng kể, tràn khí màng phổi, và viêm phúc mạc mật xảy ra ở khoảng 3 trên 1000 trường hợp. Đau đáng kể là phổ biến hơn nhiều. Sinh thiết gan tương đối chống chỉ định ở những bệnh nhân với xu hướng chảy máu hoặc cổ trướng. Một số bệnh nhân có thể từ chối làm thủ thuật vì nhận thức nguy cơ đau và các biến chứng tiềm ẩn. Sinh thiết lặp đi lặp lại làm tăng nguy cơ biến chứng và là không tối ưu để đánh giá tiến triển bệnh. Ngoài ra, bệnh nhân cần ở lại bệnh viện để theo dõi ít nhất một vài giờ. Điều này tăng cao chi phí và gây mất ngày làm việc.

Bảng 1.1 Các giới hạn của Sinh thiết Gan

Tình trạng xâm lấn	Nguy cơ chảy máu, tràn khí màng phổi, và viêm phúc mạc Không thích hợp để lặp lại các phép đo
Lấy mẫu sai lệch	Khả năng chấp nhận bệnh nhân hạn chế không chính xác
Intra – observer and inter-observer	kết quả không phù hợp
Chi phí cao	Gánh nặng tài chính cho chăm sóc sức khỏe hệ thống

Bên cạnh đó, sinh thiết gan không có nghĩa là hoàn hảo tiêu chuẩn tham khảo. Một mẫu gan điển hình chỉ khoảng 1/50 000 toàn bộ khối gan. Sai lệch lấy mẫu là phổ biến. Khi hai mẫu gan được lấy từ cùng một bệnh nhân với NAFLD, sự phù hợp giữa các mẫu vật đúng nhiều cho gan nhiễm mỡ và chính xác vừa cho xơ hóa. Nhiều sự bất hòa xảy ra trong đánh giá bong bóng tế bào gan, viêm thùy và cơ quan Mallory, đó là những tính năng quan trọng trong chẩn đoán NASH. Việc giải thích phức tạp hơn bởi sự khác nhau giữa những người quan sát.

Vì những hạn chế này, điều quan trọng là phát triển các phương pháp mới để đánh giá NAFLD, sự hiện diện hay vắng mặt của NASH và mức độ nghiêm trọng của bất kỳ xơ hóa hoặc xơ gan phức tạp. Đạt được mục đích này, các xét nghiệm phải không xâm lấn, chính xác, có thể lặp lại, và giá cả phải chăng.

III.Đánh giá không xâm lấn Gan nhiễm mỡ

A.Các Xét nghiệm hình ảnh

1.Siêu âm

Việc phát hiện gan nhiễm mỡ là nền tảng để chẩn đoán NAFLD. Siêu âm là kỹ thuật phổ biến nhất cho mục đích này trong thực hành lâm sàng thường quy. Nó có những lợi thế là có sẵn, rộng rãi, rẻ tiền và không có phóng xạ. Độ nhạy và độ đặc hiệu của siêu âm để phát hiện gan nhiễm mỡ là hơn 90% khi nhiều hơn một phần ba tế bào gan có nhiễm mỡ. Các đặc điểm siêu âm điển hình gan nhiễm mỡ bao gồm echo dày, làm mờ mạch máu, và suy giảm sâu tín hiệu siêu âm. Một vài trung tâm cố gắng kết hợp các đặc điểm siêu âm này và thấy rằng độ bệnh có liên quan với mức độ gan nhiễm mỡ do mô học và béo phì nội tạng.

Tuy nhiên, không có tính năng siêu âm nào có thể dự đoán sự hiện diện của NASH hoặc xơ gan. Hiện nay, giá trị lâm sàng của định lượng gan nhiễm mỡ không rõ ràng. Kết quả lâm sàng là xác định bằng viêm hoại tử và xơ hóa nhưng không phải mức độ nhiễm mỡ. Hơn nữa, gan gan nhiễm mỡ có thể giảm hoặc thậm chí biến mất khi bệnh tiến triển thành xơ gan và gan giai đoạn cuối bệnh.

2.Chụp cắt lớp vi tính và chụp MR

Độ chính xác của chụp cắt lớp vi tính không cản quang trong việc phát hiện gan nhiễm mỡ tương tự như siêu âm. Không giống như siêu âm và cộng hưởng từ hình ảnh (MRI), chụp cắt lớp điện toán bức xạ không nên thực hiện cho lợi ích của việc phát hiện gan nhiễm mỡ riêng lẻ. Gan có thể được chẩn đoán khi chụp cắt lớp vi tính được thực hiện cho các mục đích khác. Phương thức mới của MRI cải thiện độ nhạy trong việc phát hiện gan nhiễm mỡ. Cả hai độ dốc kép MRI và proton MR quang phổ có độ nhạy và độ đặc hiệu khoảng 80%. Để

phát hiện gan nhiễm mỡ ở mức thấp 5%. Những kỹ thuật này có thể định lượng gan nhiễm mỡ với độ chính xác tốt và đã được áp dụng cho quy mô lớn sàng lọc dân số .

B.Các xét nghiệm lâm sàng khác

Bệnh nhân NAFLD có xu hướng tăng nồng độ huyết thanh của alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) và gamma-glutamyl-transferase (GGT) so với một dân số khỏe mạnh. Độ cao của các men gan cũng liên quan với tỷ lệ tử vong chung và bệnh tim mạch tăng về lâu dài. Tùy thuộc vào ngưỡng cắt bình thường của phòng thí nghiệm, hơn một nửa số bệnh nhân NAFLD có men gan bình thường. Trong những năm gần đây, giá trị ngưỡng của ALT thấp hơn (<30 IU / l ở nam giới và <19 IU / l ở nữ) đã được đề xuất. Để giải thích cho những người mắc hội chứng chuyển hóa hoặc điều trị bằng thuốc. Hiệu suất của ALT trong việc phát hiện gan nhiễm mỡ là không tối ưu. Chỉ số đánh giá gan nhiễm mỡ là một điểm số đơn giản cho dự đoán gan nhiễm mỡ . Sử dụng siêu âm là tiêu chuẩn tham khảo, một số điểm bao gồm Triglyceride, chỉ số khối cơ thể (BMI), GGT và vòng eo có độ chính xác 84% trong phát hiện gan nhiễm mỡ. Thông số lâm sàng đơn giản, độ chính xác chẩn đoán là không hoàn hảo và chỉ được xác nhận chống lại siêu âm. Do đó, nó có ích trên lâm sàng nhưng có thể áp dụng hợp lý trong dịch tễ học các nghiên cứu.

C.Đánh giá không xâm lấn của NASH

Mặc dù hầu hết mọi người sẽ đồng ý rằng NASH là một điều kiện quan trọng đại diện cho hình thức tiến triển và hoạt động của NAFLD, rất khó để chẩn đoán với sự tự tin. Như đã thảo luận trong này chương, các đặc điểm mô học được sử dụng để chẩn đoán NASH bị ảnh hưởng nhiều nhất bởi sai lệch lấy mẫu và giữa người lấy mẫu.

Một vài protocols mô học đã được phát triển để tóm tắt những đặc điểm mô học này.

Các protocols được sử dụng phổ biến nhất trong các nghiên cứu lâm sàng là điểm hoạt động NAFLD, bao gồm ba đặc điểm mô học: nhiễm mỡ (0 -3), viêm thùy (0 -3) và bong bóng (0 -2). Tuy nhiên, đó là rõ ràng từ các nghiên cứu tiếp theo rằng điểm số này có độ chính xác hạn chế trong chẩn đoán NASH và nên được bảo lưu như một công cụ để theo dõi những thay đổi mô học trong các nghiên cứu lâm sàng. Hiện tại, NASH vẫn được chẩn đoán dựa trên đánh giá toàn cầu của các nhà bệnh lý học . Điều này luôn luôn ảnh hưởng đến ngưỡng chẩn đoán trên các trung tâm khác nhau và có thể đã ảnh hưởng đến việc đánh giá các markers không xâm lấn.

1.Thông số lâm sàng

Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Practical Guide, First Edition. Edited by Geoffrey C. Farrell, Arthur J. McCullough, and Christopher P. Day.

© 2013 John Wiley & Sons, Ltd. Published 2013 by John Wiley & Sons, Ltd.

ALT thường được đo ở bệnh nhân bệnh gan mãn tính. Tuy nhiên, nó tương quan kém với hoạt động NAFLD. Ngay cả những bệnh nhân với ALT bình thường kéo dài có thể chứa các đặc điểm mô học của ballooning và viêm hoại tử. Bên cạnh đó, ALT có thể giảm nghịch lý khi bệnh nhân tiến triển hướng tới xơ gan. Hoạt động NAFLD tương quan với mức độ nghiêm trọng của hội chứng chuyển hóa. Nói chung, bệnh nhân NASH có nhiều khả năng bị tiểu đường, tăng huyết áp, béo phì, và rối loạn lipid máu hơn những bệnh nhân bị nhiễm mỡ đơn giản. Họ cũng có kháng insulin cao hơn. Rối loạn chuyển hóa cũng được chia sẻ bởi một tỷ lệ đáng kể bệnh nhân bị nhiễm mỡ đơn giản, độ chính xác của việc sử dụng hội chứng chuyển hóa để phân biệt giữa bệnh nhân có và không có NASH là có thể khiêm tốn.

2. Biomarkers của apoptosis

Tế bào gan nhiễm mỡ là một tính năng nổi bật của NASH. Trong quá trình apoptosis, caspase trong các tế bào được kích hoạt và tách các chất nền khác nhau như Cytokeratin-18, một thành phần tế bào cụ thể của tế bào gan. Lượng caspase tạo ra các mảnh Cytokeratin-18 (CK-18) được tăng lên trong gan của bệnh nhân NASH. Hơn nữa, nồng độ trong huyết tương các mảnh CK-18 có thể được đo bằng cách sử dụng bộ ELISA M30-Apoptosense (PEVIVA, Bromma, Thụy Điển) (Bảng 1.2). Trong một nghiên cứu về 139 NAFLD

Bảng 1.2 Biomarkers của NASH

Cơ chế	Dấu ấn sinh học
Apoptosis	Cytokeratin-18 mảnh hòa tan
Hoại tử	cytokeratin-18 nguyên vẹn
Adipokines	Adiponectin Yếu tố hoại tử khối u-alpha Interleukin-6 Adipocyte protein gắn axit béo
Căng thẳng oxy hóa	yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi 21 Thioredoxin Superoxide đồng-kẽm dismutase Glutathione peroxidase Vitamin E
Viêm hệ thống	protein phản ứng C
Bảng kết hợp	NashTest

Bệnh nhân ở Hoa Kỳ, nồng độ CK-18 fragment trong huyết tương chiếm khu vực dưới đường cong ROC (AUROC) là 0,83 trong chẩn đoán NASH trong số những bệnh nhân bị NAFLD. Tùy thuộc vào giá trị ngưỡng được chọn (216 đến 287 U / l), độ nhạy của các mảnh CK-18 từ 65 đến 77% và phạm vi độ đặc hiệu từ 65 đến 92%. Điều này đã được xác thực trong dân số Trung Quốc, nơi thay đổi về cấp độ các mảnh CK-18 cũng tương quan với mô học thay đổi. Gần đây, bộ ELISA M65 là hiển thị chính xác hơn M30 ban đầu bộ xác định nhiễm mỡ nhẹ và xơ hóa trong bệnh nhân NAFLD. Bộ dụng cụ M30 được cắt CK-18 và phản ánh hoạt động apoptotic. Ngược lại, bộ M65 phát hiện cả phân tách và không phân tách CK-18 và phản ánh cả apoptosis và hoại tử. Ý nghĩa lâm sàng và hiệu suất xét nghiệm của M65 bảo đảm xác nhận thêm.

Mức huyết tương của một dấu ấn sinh học khác của apoptosis, Fas hòa tan, cũng tăng ở bệnh nhân NASH.

Trong một nghiên cứu nhỏ với 95 đối tượng, AUROC cho chẩn đoán NASH là 0,86 cho cả CK-18 và Fas hòa tan, và tăng thêm lên 0,93 khi cả hai điểm đánh dấu được kết hợp.

3.Adipokines

Adipokine là protein được tiết ra bởi các tế bào mỡ. Chúng có tác dụng quan trọng đối với viêm, kháng insulin và chuyển hóa lipid. Adiponectin là một adipokine có tác dụng chống viêm tác dụng và cải thiện độ nhạy insulin. Mức adiponectin giảm ở bệnh nhân bị NAFLD, tương quan nghịch với mức độ nghiêm trọng của nhiễm mỡ (một số nghiên cứu) hoặc với bệnh lý NASH (một số nhưng không phải nghiên cứu khác). Giá trị cũng thấp trong béo phì, đặc biệt là khi kèm theo bệnh tiểu đường type 2 và hội chứng chuyển hóa. Mức độ Adiponectin có độ chính xác vừa phải trong việc phân biệt giữa NASH và nhiễm mỡ đơn giản (AUROC 0,76 đến 0,79).

Mặt khác, các cytokines tiền -viêm như yếu tố hoại tử khối u và Interleukin-6 được tăng lên ở bệnh nhân NASH (và, trong một số nghiên cứu, ở những bệnh nhân không phải là NASH NAFLD,), một lần nữa mang lại độ chính xác chẩn đoán khiêm tốn. Protein liên kết axit béo adipocyte là một thành viên của gia đình các protein liên kết với axit béo chaperone lipid, và được sản xuất trong các tế bào mỡ và, ở một mức độ ít hơn, đại thực bào. Trong một nghiên cứu của 100 bệnh nhân NAFLD, điểm đánh dấu này tương quan với bóng bay, viêm thùy, và giai đoạn xơ hóa.

4.Biomarkers của stress oxy hóa

NASH được đặc trưng bởi sự căng thẳng gây oxy hóa cao ở gan, là cơ sở để đánh giá liệu pháp chống oxy hóa như vitamin E. Trong một nghiên cứu của

Nhật Bản trên 57 bệnh nhân, thioredoxin huyết thanh, một protein có chứa thiol gây căng thẳng, rất có ý nghĩa tăng ở bệnh nhân NASH. Thử nghiệm có AUROC là 0,79 trong chẩn đoán NASH. Biomarkers của stress oxy hóa, bao gồm cả nguyên bào sợi yếu tố tăng trưởng 21, superoxide kẽm từ đồng đến kẽm, Glutathione peroxidase và vitamin E cấp độ, cũng đã được đánh giá với các kết quả mâu thuẫn.

5.Các dấu ấn sinh học khác

Protein phản ứng C là một marker viêm không đặc hiệu điểm đánh dấu được tăng lên trong các bệnh khác nhau như như nhiễm vi khuẩn và bệnh động mạch vành. Trong khi nó (Protein C-Reactive đặc biệt cao) đã được chứng minh là tăng trong bệnh nhân NASH (trong một số nhưng không phải tất cả các nghiên cứu), độ chẩn đoán chính xác của nó còn khiêm tốn và việc sử dụng bị hạn chế bởi tính trạng không đặc hiệu của nó. NashTest là một TEST thương mại bao gồm 13 thông số: tuổi, giới tính, chiều cao, cân nặng và nồng độ triglyceride, cholesterol, Alpha2-macroglobulin, apolipoprotein A1, Haptoglobin, GGT, ALT, AST và tổng số bilirubin. Trong một nghiên cứu xác nhận được dẫn dắt bởi nhà sản xuất, NashTest có AUROC là 0,79 trong chẩn đoán NASH.

6.Đánh giá không xâm lấn xơ hóa

Xơ gan là kết quả phổ biến của tổn chấn thương gan từ những nguyên nhân khác nhau. NASH có một thiên hướng đối với sự liên hệ của khu vực 3. Giai đoạn NASH, xơ hóa có xu hướng tích lũy trong khu vực perisinusoidal. Vì lý do không rõ ràng, xơ hóa vùng cửa hay cận cửa là phổ biến hơn ở trẻ em với NASH nhưng nó cũng có thể xảy ra trong một các trường hợp thiểu số của người lớn. Khi bệnh tiến triển, bắc cầu xơ hóa và xơ gan có thể phát triển, thường được gọi là xơ hóa quan trọng hoặc bệnh tiến triển.

Trong các nghiên cứu dọc, sự hiện diện của xơ hóa đáng kể hoặc xơ gan là một trong những điều quan trọng nhất các yếu tố quyết định kết quả lâm sàng trong bệnh nhân NAFLD. Xơ gan liên quan đến NASH là một tình trạng nghiêm trọng với tỷ lệ tử vong chung tương tự như xơ gan từ các nguyên nhân khác như viêm gan virus. Nó hiện đang gây tranh cãi hoặc bệnh nhân xơ gan liên quan đến NASH có tỷ lệ mắc HCC tương đương với viêm gan xơ gan liên quan đến C (các nghiên cứu gần đây hỗ trợ đáng kể nguy cơ mắc HCC nhưng ít hơn so với viêm gan C hoặc Viêm gan B), nhưng rõ ràng là HCC và xơ gan có thể phát triển ở những bệnh nhân bị NASH tiến triển, điều quan trọng là phải ước tính mức độ xơ hóa gan ở bệnh nhân NAFLD. Mục đích bao gồm tiên lượng và hướng dẫn HCC và giám sát giãn tĩnh mạch. Khi có nhiều điều trị hơn đối với NASH trong tương lai, các thay đổi trong xơ hóa sẽ là một thước đo quan trọng

để đánh giá đáp ứng điều trị. Các kỹ thuật hình ảnh thường quy như siêu âm, chụp cắt lớp vi tính và MRI có thể chẩn đoán xơ gan chỉ với sự tụt tin khi gan shrunken và nốt, hoặc có dấu hiệu của tăng HA Tĩnh mạch cửa như lách to, giãn tĩnh mạch cửa, cổ trướng hoặc giãn tĩnh mạch. Tuy nhiên, các hình ảnh không nhạy cảm với xơ gan và xơ gan sớm. Đặc biệt, trong giai đoạn đầu của NAFLD, thường có gan to nhẹ và siêu âm gan "sáng". Điều này làm cho chẩn đoán xơ gan thậm chí khó khăn hơn. Các xét nghiệm không xâm lấn của xơ hóa bao gồm điểm số dự đoán lâm sàng, dấu ấn sinh học huyết thanh và các số đo thực thể.

7. Điểm dự đoán lâm sàng

Biomarkers của xơ hóa có thể được chia thành hai lớp. Biomarkers Class I đề cập đến các xét nghiệm sinh hóa

Dựa trên sinh lý bệnh của xơ hóa, chẳng hạn như các phép đo của quá trình xơ hóa và tiêu sợi huyết. Dấu ấn sinh học II được đo thường xuyên các thông số lâm sàng có liên quan đến mức độ xơ hóa;

Chúng thường được kết hợp như các điểm số bệnh học lâm sàng. Ưu điểm của dấu ấn sinh học loại II bao gồm chi phí thấp và sẵn có rộng rãi, nhưng chúng dự kiến ít chính xác hơn.

Trong ba nghiên cứu xác nhận riêng biệt trong các đối tượng NAFLD ở Hoa Kỳ (n = 541), Vương quốc Anh (n = 145), Pháp và Hồng Kông (n = 246), Chỉ số FIB-4 dường như có AUROC cao nhất trong số tất cả các dự đoán lâm sàng được thử nghiệm điểm cho bệnh F3-4. Chỉ số FIB-4 là một công thức bao gồm bốn thông số lâm sàng bao gồm tuổi, tiểu cầu, AST và ALT. Trong tất cả các nghiên cứu, AUROC của Chỉ số FIB-4 cho xơ hóa F3-4 là $\geq 0,80$ cho tất cả.

Điểm số xơ hóa NAFLD đã được phát triển và xác nhận ở 733 bệnh nhân NAFLD từ Hoa Kỳ các tiểu bang, Châu Âu và Úc (Bảng 1.3). Đó là thành phần của các thông số lâm sàng đơn giản: tuổi, tăng đường huyết, BMI, tiểu cầu, albumin và tỉ lệ AST ALT ALT. Ngưỡng thấp 1.455 có giá trị dự đoán negative 88% trong việc loại trừ bệnh F3-4, trong khi mức cao 0,676 có dự đoán tích cực giá trị 82% trong chẩn đoán. Khi điểm số được áp dụng cho dân số Trung Quốc, giá trị tiên đoán âm vẫn cao ở mức 91%, nhưng rất ít bệnh nhân có điểm trên giá trị ngưỡng cao. Điều này có thể là do khác nhau cách tính BMI ở người da trắng và dân số châu Á. Vì BMI là một thành phần quan trọng trong nhiều điểm dự đoán trong NAFLD, xác định độc lập trên các nhóm dân tộc khác nhau được yêu cầu, sử dụng định nghĩa liên quan đến dân tộc cho nhân trắc học.

FibroMeter NAFLD đã được phát triển và xác nhận trong 235 bệnh nhân NAFLD ở Pháp. Chức năng bao gồm glucose, AST, ferritin, tiểu cầu, ALT, trọng

lượng cơ thể và tuổi. AUROC của nó cho bệnh $\geq F2$, $\geq F3$ và $F4$ là 0,94, 0,94 và 0,90. Điểm BARD là tổng của ba thông số lâm sàng: BMI $28 \text{ kg} / \text{m}^2 = 1$ điểm, ALT $\geq 80 \text{ U/L} = 2$ điểm và bệnh tiểu đường = 1 điểm. AUROC cho bệnh $F3-4$ là 0,81. Ở điểm cắt là 2 điểm, điểm số BARD có 43% giá trị dự đoán tích cực và 96% giá trị dự đoán âm cho bệnh $F3-4$ trong một nghiên cứu kiểm chứng với bệnh nhân Pháp và bệnh nhân Trung Quốc, AUROC chỉ 0,69 cho $F3$ xơ hóa và 0,62 cho xơ hóa $F4$, có thể liên quan đến tác dụng của BMI, như được thảo luận trong chương này cho điểm xơ NAFLD. Chỉ số tỷ lệ AST-tiểu cầu và AST-ALT là những điểm số đơn giản khác được thiết kế đầu tiên để dự đoán xơ hóa và xơ gan ở bệnh nhân viêm gan mạn tính C. Kết quả của chúng trong NAFLD cho xơ hóa $F3-4$ là khiêm tốn.

8. Biomarkers của xơ

Trong một nghiên cứu châu Âu ban đầu của 1021 bệnh nhân bệnh gan mạn tính khác nhau, axit hyaluronic, procollagen III peptide amino-terminal (PIIINP), và chất ức chế mô của matrix metalloproteinase 1 (TIMP1) là ba markers sinh học với độ chính xác tốt nhất trong việc phát hiện xơ gan. Những marker sinh học này được kết hợp với độ tuổi để tạo ra bảng dự đoán xơ hóa châu Âu. Sau đó, một bảng gan Xơ được đơn giản hóa bao gồm ba markers sinh học một mình đã được thử nghiệm trong 192 bệnh nhân NAFLD (Bảng 1.3). Bảng đơn giản hóa có một AUROC 0.90 cho $F3-4$ bệnh, 0,82 đối với bệnh $F2-4$, và 0,76 cho không xơ. FibroTest là một bảng test tra thương mại có sẵn bao gồm năm thông số: $\alpha 2$ -macroglobulin, apolipoprotein A1 (ApoA1), haptoglobin, tổng bilirubin, và GGT. Nó ban đầu được thiết kế để ước tính xơ gan ở những bệnh nhân viêm gan mạn tính C. Khi FibroTest được áp dụng cho 170 NAFLD bệnh nhân, các AUROC để phát hiện bệnh và $F2-4$ bệnh $F3-4$ là 0,75 và 0,81, tương ứng. Mặc dù đây là những markers sinh học của xơ gan, kết quả của nó có thể bị ảnh hưởng bởi các thông số khác. Ví dụ, kết quả tán huyết nội mạch trong mức haptoglobin thấp và bilirubin cao. GGT cũng nhạy cảm với mức tiêu thụ rượu gần đây.

D. Các thông số vật lý (Physical measurements)

1. Độ đàn hồi thoáng qua

Độ đàn hồi thoáng qua (TE) của Fibroscan (Echosens, Paris, Pháp) là thước đo độ cứng gan. Khi đầu dò được đặt ở một không gian liên sườn vượt qua gan, nó chuyển xung động cơ học để tạo ra một sóng cắt trong gan nhu mô. Ngay sau đó, đầu dò tạo ra sóng siêu âm để đo vận tốc của sóng bằng kỹ thuật Doppler. Dựa trên nguyên lý vật lý là sóng truyền đi nhanh hơn trong chất trung gian dày đặc hơn, độ cứng của gan và do đó xơ hóa có thể được ước tính. Các kỹ thuật đã được xác nhận có hiệu quả trên các loại bệnh nhân mắc các bệnh gan khác nhau và có khả năng sử dụng lại kết quả. Khi TE được thực

hiện ở người lớn và trẻ em với NAFLD, độ chính xác là thỏa đáng, với một AUROC là 0,84 -0,99 cho F2 -4 và 0,93101 cho bệnh F3-4.

Bảng 1.3 Điểm số tiên đoán Xơ gan ở bệnh nhân NAFLD

Table 10.3 Prediction scores of liver fibrosis in NAFLD patients

Score	Components	Recommended cutoffs	F2		F3		F4	
			Sn	Sp	Sn	Sp	Sn	Sp
Class I biomarkers								
Enhanced liver fibrosis panel	Hyaluronic acid, TIMP1, and PIIINP	-0.36 for F2, 0.36 for F3	80%	67%	80%	90%	—	—
FibroTest	Total bilirubin, GGT, α 2-macroglobulin, ApoA1, and haptoglobin	Low cutoff: 0.30 High cutoff: 0.70	Low: 0.71 High: 0.13	Low: 0.74 High: 0.98	Low: 0.88 High: 0.25	Low: 0.69 High: 0.99	—	—
Class II biomarkers								
NAFLD fibrosis score	Age, hyperglycemia, BMI, platelet, albumin, and AST-ALT ratio	Low cutoff: -1.455 High cutoff: 0.676	—	—	Low: 0.77 High: 0.43	Low: 0.71 High: 0.96	—	—
FibroMeter NAFLD	Glucose, AST, ferritin, platelet, ALT, body weight, and age	0.77 for F2	79%	96%	—	—	—	—
FIB-4	Age, AST, platelet, and ALT	Low cutoff: 1.30 High cutoff: 2.67	—	—	Low: 0.74 High: 0.33	Low: 0.71 High: 0.98	—	—
BARD score	BMI, AST/ALT ratio, and diabetes	2	—	—	0.62	0.66	—	—
AST-to-Platelet Ratio Index	AST and platelets	Low cutoff: 0.5 High cutoff: 1.5	—	—	Low: 0.65 High: 0.06	Low: 0.72 High: 0.97	—	—
AST-ALT ratio	AST and ALT	1.0	—	—	0.21	0.90	—	—
Mechanical measurements								
Transient elastography (Fibroscan)	—	7.0 kPa (F2), 8.7 kPa (F3), and 10.3 kPa (F4)	0.79	0.76	0.84	0.83	0.92	0.88
Acoustic radiation force impulse	—	1.77 m/s (F3) and 1.90 m/s (F4)	—	—	1.0	0.91	1.0	0.96

ALT: alanine aminotransferase; ApoA1: apolipoprotein A1; AST: aspartate aminotransferase; BMI: Body Mass Index; GGT: gamma-glutamyl transpeptidase; PIIINP: procollagen III amino-terminal peptide; Sn: sensitivity; Sp: specificity; TIMP1: tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1.

Khác với xơ hóa, việc đo độ cứng gan đã được chứng minh là bị ảnh hưởng bởi một số yếu tố bao gồm viêm gan cấp tính, xung huyết suy tim, và tắc nghẽn đường mật. Các yếu tố xen vào này, tuy nhiên, có thể rõ ràng trên lâm sàng và có thể không ảnh hưởng đến việc giải thích kết quả. Tuy nhiên, mức độ viêm hoại tử NASH tương đối nhẹ so với các loại bệnh gan khác, và không ảnh

Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Practical Guide, First Edition. Edited by Geoffrey C. Farrell, Arthur J. McCullough, and Christopher P. Day.

© 2013 John Wiley & Sons, Ltd. Published 2013 by John Wiley & Sons, Ltd.

hưởng đáng kể đến cứng gan. Mức độ nghiêm trọng của nhiễm mỡ nội tạng không ảnh hưởng đến số đo độ cứng gan. Tuy nhiên, sự truyền sóng cắt và siêu âm vào nhu mô gan là bị ảnh hưởng bởi độ dày của lớp dưới da và mỡ xung quanh gan kết quả là tỷ lệ thành công của số đo độ cứng gan giảm ở những đối tượng béo phì. Đây có thể là một thách thức lớn ở bệnh nhân NAFLD. Gần đây, nhà sản xuất Fibroscan cũng đã phát triển đầu dò XL để phục vụ cho vấn đề này. Đầu dò XL sử dụng siêu âm tần số thấp hơn 2,5 MHz để đánh giá nhu mô gan sâu hơn 35-75 mm từ bề mặt da. Nó đạt được một tỷ lệ đo thành công cao hơn ở những đối tượng béo phì. Tuy nhiên, các phép đo không đáng tin cậy là thường gặp nhiều hơn khi đầu dò XL được sử dụng ở dân số không béo phì. Điều này có thể là do sự can thiệp bằng phản xạ từ xương sườn. Bên cạnh đó, XL thăm dò nói chung tạo ra giá trị độ cứng gan thấp hơn đầu dò M khi áp dụng cho cùng bệnh nhân. Vì có rất ít nghiên cứu để xác định giá trị ngưỡng tối ưu và giải thích XL thăm dò đo độ cứng gan, đầu dò M nên duy trì vẫn là dòng đo đầu tiên hiện nay, với đầu dò XL dành riêng cho các đối tượng béo phì với các phép đo đầu dò M không thành công.

2. ARFI

Xung lực bức xạ (ARFI) là một phương pháp khác đo xơ gan. Sóng truyền qua gan nhu mô, suy giảm xảy ra như là kết quả của mô hấp thụ và tán xạ. Năng lượng dẫn đến chuyển động lượng và dịch chuyển mô. Hiện tượng này có thể được sử dụng để đánh giá tính chất cơ học của mô. Trong một nghiên cứu trên 54 bệnh nhân NAFLD Nhật Bản, ARFI, Sonoelastography có độ chính xác tương tự như TE trong phát hiện các giai đoạn xơ hóa khác nhau. ARFI có lợi thế của việc kết hợp phép đo với khám siêu âm thường xuyên. Đánh giá xơ hóa không xâm lấn và giám sát HCC có thể được thực hiện trong cùng một lần đánh giá. Độ co giãn cộng hưởng từ MR elastography sử dụng MRI để đánh giá sự lan truyền sóng cắt trong nhu mô gan. Một đầu dò được đặt trên các xương sườn bên phải để tạo ra cắt sóng. Bằng cách so sánh trực tiếp, độ co giãn cộng hưởng từ có độ chính xác cao hơn hơn Fibroscan trong việc phân biệt các loại xơ khác nhau giai đoạn, đặc biệt ở những bệnh nhân bị xơ hóa nhẹ. Tỷ lệ thành công của nó không bị ảnh hưởng bởi béo phì. Elastography có sức hấp dẫn để trở thành dịch vụ một lần đặc biệt với MRI thường xuyên cho cấu trúc kiểm tra và phổ proton MR cho đánh giá gan nhiễm mỡ. Tuy nhiên, thời gian kiểm tra lâu, chi phí, và sự sẵn có của có thể hạn chế. Bên cạnh đó, việc sử dụng kỹ thuật này ở bệnh nhân NAFLD bị hạn chế.

IV. Tương lai

Những phát triển to lớn đã đạt được trong các kỹ thuật không xâm lấn để đánh giá NAFLD và NASH. Tuy nhiên, cần nhấn mạnh rằng hầu hết các kỹ thuật này đã được xác định mô học gan, mà chính nó là một tiêu chuẩn tham khảo không hoàn hảo. Bên cạnh đó, các thông số mô học là sau tất cả, chỉ là dấu hiệu thay thế chính nó. Cuối cùng, vấn đề quan trọng nhất là khả năng để dự đoán liệu một bệnh nhân sẽ phát triển biến chứng gan trong tương lai. Như vậy những nghiên cứu khác cần được yêu cầu đánh giá hiệu suất của những các kỹ thuật không xâm lấn trong dự đoán các sự kiện lâm sàng.