

# GIÁ TRỊ CỦA 4 XÉT NGHIỆM THƯỜNG QUI KHÔNG XÂM LẤN TRONG ĐÁNH GIÁ TÌNH TRẠNG XƠ HOÁ GAN

Châu Hữu Hữu, Phạm Hữu Hạnh, Châu Thanh Hoá,  
Trương Thị Lang Hoanh, Nguyễn Trường An

## TÓM TẮT

**Giá trị của 4 xét nghiệm thường qui không xâm lấn trong tiên lượng tình trạng xơ hoá gan. MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU:** Có nhiều thông số được dùng để đánh giá tình trạng xơ hoá gan, chúng tôi đánh giá 4 chỉ số, đó là: tiểu cầu, tỷ số AST/ALT, APRI, FIB-4 nhằm lượng định mức độ xơ hoá gan ở các bệnh nhân được xác định xơ gan, ung thư gan rõ ràng dựa vào siêu âm và các yếu tố nguy cơ so với nhóm chứng. **PHƯƠNG PHÁP:** Hồi cứu ở các bệnh nhân xơ gan còn bù, xơ gan mất bù, ung thư gan và nhóm chứng là người khoẻ mạnh trong 4 năm (2004-2007). **KẾT QUẢ:** Chỉ số AST/ALT  $\geq 1$  có giá trị kém nhất với độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương và âm lần lượt là 38,2%, 85%, 59,1% và 70,8%. Các thông số sau đây có giá trị cao hơn lần lượt là: Số lượng tiểu cầu  $<140.000$  với các tỷ lệ 49,2%, 98,3%, 96,9% và 64,8%; chỉ số APRI  $>2$  với các tỷ lệ 85,3%, 90%, 82,9%, 91,5%, với FIB-4  $<1.45$  có các tỷ lệ lần lượt là 85,3%, 90%, 82,9% và 91,5% và khi FIB-4  $>3.25$ , các giá trị lần lượt là 52,9%, 98,3%, 94,7% và 78,7%. **KẾT LUẬN:** Các thông số như tiểu cầu, tỷ số AST/ALT và nhất là APRI, FIB-4 khá tốt trong chẩn đoán tình trạng xơ hoá ở các bệnh nhân xơ gan còn bù, xơ gan mất bù và ung thư tế bào gan. Chúng tôi cho rằng các thông số này khá đơn giản và giá thành thấp trong lượng giá giai đoạn xơ gan thay vì sinh thiết gan, nhất là ở những nơi không có điều kiện làm sinh thiết.

## ABSTRACT

**Validation of four noninvasive routine parameters to predict significant fibrosis and cirrhosis. OBJECTIVES:** Several noninvasive parameters are being used to assess the hepatic fibrosis state. We based on 4 parameters such as the platelet number, aspartate aminotransferase (AST)/ALT ratio, the AST to platelet ratio index (APRI) and FIB-4 to predict the intensity of hepatic fibrosis in patients who were clearly diagnosed with the ultrasound and risk factors. **METHODS:** Retrospective study on the compensated, decompensated and hepatocarcinoma patients was compared with control group in 4 years (2004-2007). **RESULTS:** AST/ALT ratio  $\geq 1$  had the least value with sensibility, specificity, positive predictive value, negative predictive value respectively 38,2%, 85%, 59,1% and 70,8%. Other parameters had higher value. Platelet number  $<140.000$  was respectively 49,2%, 98,3%, 96,9% và 64,8%. APRI index  $>2$  was 85,5%, 90%, 82,9%, 91,5%. FIB-4  $<1.45$  was 85,3%, 90%, 82,9%, 91,5% and FIB-4  $>3.25$  was 52,9%, 98,3%, 94,7% and 78,7%. **CONCLUSION:** The parameters such as platelet number, AST/ALT ratio, and especially APRI index and FIB-4 index showed a better diagnosis in the compensated, decompensated and hepatocarcinoma patients. We believed that these parameters were a simple determination at low cost in the valuation of the fibrosis stage instead of liver biopsy, especially in the hospitals which couldn't afford to carry out biopsy.

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Khảo sát về tình trạng xơ hoá gan, người ta luôn đề cập đến sinh thiết gan như là một tiêu chuẩn vàng. Nhưng gần đây, nhiều xét nghiệm không hoặc ít xâm lấn đã ra đời có độ nhạy và độ đặc hiệu khá cao, có thể dùng để thay cho sinh thiết. Các xét nghiệm được liệt kê dưới đây:

**Xét nghiệm glycomics huyết thanh:** Xét nghiệm glycomics huyết thanh dựa vào bộ N-glycans huyết thanh<sup>(1)</sup>. **FibroTest=HCV FibroSURE™:** Đo 5 dấu ấn alpha 2 macroglobulin,

haptoglobin, apolipoprotein A1, bilirubin toàn phần và gamma-glutamyl transpeptidase, được điều chỉnh theo tuổi và giới<sup>(1)</sup>. **Bảng điểm Forn:** Công thức phức tạp bao gồm tuổi, GGT, số lượng tiểu cầu và cholesterol<sup>(2)</sup>. **HepaScore®:** Dùng alpha 2 macroglobulin, hyaluronic acid, GGT và bilirubin toàn phần cùng với tuổi và giới<sup>(2)</sup>. **Chỉ số SHASTA:** Đo lường alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), AST to platelet ratio (APRI), albumin, total bilirubin, hyaluronic acid (HA) and YKL-40<sup>(3)</sup>. **Khảo sát thời gian qua tĩnh mạch gan bằng siêu âm:** Sau khi nhịn đói qua đêm, chất cản âm (Levovist) được tiêm một lần vào tĩnh mạch trước trụ và các tín hiệu Doppler phổ được ghi ở cả hai tĩnh mạch gan phải và giữa. Kỹ thuật này có độ nhạy và độ đặc hiệu trong chẩn đoán xơ gan là 100% và 80%<sup>(5)</sup>. **Siêu âm định lượng xơ gan (fibroscan):** Beaugrand và cs *siêu âm định lượng xơ gan* (fibroscan). Thiết bị là một siêu âm đo độ đàn hồi tạm thời một chiều, một kỹ thuật dùng siêu âm và sóng đàn hồi tần số thấp, mà tốc độ truyền liên quan trực tiếp đến độ đàn hồi. Tình trạng xơ hóa của gan được chứng minh liên quan đến độ đàn hồi của gan<sup>(6)</sup>. Ngoài ra, còn một số xét nghiệm khác có thể thực hiện ở bất cứ phòng xét nghiệm nào:

**Số lượng tiểu cầu** <140 x 10<sup>9</sup>/l ngưỡng được dùng chẩn đoán xơ gan<sup>(2)</sup>.

**Tỷ suất AST/ALT:** Tỷ suất >1 được dùng chẩn đoán xơ gan. AST và ALT được đo bằng UI/l<sup>(1)</sup>.

**Tỷ suất APRI (Aspartate aminotransferase-to-Platelet Ratio Index):** Giới hạn trên bình thường của AST=(ASTGHTBT) là 28.2 theo hằng số sinh học người Việt Nam năm 1975. Tỷ suất này > 2 được dùng chẩn đoán xơ gan<sup>(2)</sup>.

$$APRI = \frac{AST \times 100 / ASTGHTBT}{Tieucau(10^9 / l)}$$

**Bảng điểm FIB-4:** Công thức này tuổi được tính bằng năm, tiểu cầu bỏ 3 số không đằng sau. FIB-4 <1.45 (F0-F1), từ 1.75-3.25 (F2) và >3.25 (F3-F4).

$$FIB4 = Tuoi(nam) \times \frac{AST(UI / l)}{Tieucau(10^9) \times \sqrt{ALT(UI / l)}}$$

Có thể tính bằng công thức có sẵn trên mạng [www.angh.org/fib4.htm](http://www.angh.org/fib4.htm).

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đánh giá 4 chỉ số sau cùng: tiểu cầu, tỷ số AST/ALT, APRI và FIB-4 nhằm tìm ra chỉ số tốt nhất trong đánh giá tình trạng xơ hoá gan.

## ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**Phương pháp nghiên cứu:** Hồi cứu các trường hợp xơ gan, xơ gan mất bù đã được xác định do nhiều nguyên nhân khác nhau, ung thư gan và nhóm chứng là người khoẻ mạnh.

### Đối tượng nghiên cứu

Hồi cứu các trường hợp xơ gan và ung thư gan và nhóm chứng là người khoẻ mạnh (người đến khám sức khoẻ) ở phòng khám đa khoa BS Phạm Hữu Hạnh và ở bệnh viện đa khoa Nhật Tân. Tổng số trường hợp nghiên cứu như sau:

- Xơ gan đơn thuần: 34, xơ gan mất bù: 29, ung thư gan: 13 trường hợp.
- Người bình thường: 60 trường hợp, là những người đến khám sức khoẻ tại bệnh viện Nhật Tân, không có tiền sử bệnh tật.

Tiêu chuẩn để xác định xơ gan và ung thư gan chủ yếu dựa vào hình ảnh siêu âm và các yếu tố nguy cơ (viêm gan virus B, C...),  $\alpha$ -feto-protein.

**Thời gian nghiên cứu:** Hồi cứu trong 4 năm 2004-2007.

**Đối tượng loại trừ:** Các trường hợp không có đủ các xét nghiệm cần thiết như tiểu cầu, AST, ALT... hoặc không có siêu âm.

### Xử lý thống kê:

Lưu trữ số liệu trên Excel. Ma trận quyết định được dùng để đánh giá các tiêu chí chẩn đoán. Phương pháp này dựa vào mối liên quan kết quả của tiêu chí chẩn đoán (bệnh lý hoặc bình thường) và thực trạng của bệnh (có bệnh hay không có bệnh). Từ các kết quả đó, dùng Excel để tính ra độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương và tiên đoán âm.

### KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Tiểu cầu	Dương thật (a)	Dương giả (b)	Âm giả (c)	Âm thật (d)	Độ nhạy % a/(a+c)	Độ đặc hiệu % d/(b+d)	Giá trị dự đoán dương a/(a+b) %	Giá trị dự đoán âm d/(c+d) %
<b>AST/ALT</b>								
Xơ gan còn bù	31	1	32	59	49.2	98.3	96.9	64.8
Xơ gan mất bù	16	1	13	59	55.2	98.3	94.1	81.9
Ung thư gan	3	1	10	59	23.1	98.3	75	85.5
<b>APRI</b>								
Xơ gan còn bù	13	9	21	51	38.2	85	59.1	70.8
Xơ gan mất bù	10	9	19	51	34.5	85	52.6	72.9
Ung thư gan	3	9	10	51	23.1	85	25	83.6
<b>FIB-4 khi &lt;1.45</b>								
Xơ gan còn bù	29	6	5	54	85.3	90	82.9	91.5
Xơ gan mất bù	25	6	4	54	86.2	90	80.6	93.1
Ung thư gan	10	6	3	54	76.9	90	62.5	94.7
<b>FIB-4 khi &gt;3.25</b>								
Xơ gan còn bù	18	1	16	59	52.9	98.3	94.7	78.7
Xơ gan mất bù	10	1	19	59	34.5	98.3	90.9	75.6
Ung thư gan	9	1	4	59	69.2	98.3	90	93.7

### BÀN LUẬN

Sinh thiết gan vẫn là một tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán xơ gan. Tuy nhiên, nhất là ở nước ta, sinh thiết gan vẫn chưa được làm thường qui ở tất cả các bệnh viện. Hơn nữa, việc đọc các mẫu sinh thiết gan vẫn còn nhiều vấn đề. Bởi thế, ngay cả ở các nước phát triển, nhiều tác giả triển khai nhiều nghiên cứu nhằm tìm ra biện pháp chẩn đoán tình trạng xơ gan ít xâm lấn hơn. Trong các biện pháp đó, chúng tôi chọn nghiên cứu 4 chỉ số có thể thực hiện ở bất cứ bệnh viện nào, đó là: tiểu cầu, tỷ suất AST/ALT và các chỉ số APRI, FIB-4.

**Tiểu cầu** thường giảm trong các trường hợp xơ gan, nhưng cơ chế nền chưa được hiểu rõ. Kajihara và cs cho rằng chứng giảm tiểu cầu trong trường hợp này có nhiều yếu tố góp phần trong đó có sự gia tăng tốc độ thay thế tiểu cầu và sự sinh tiểu cầu bị tổn thương. Trong khi đó sự thiếu hụt thrombopoetin không làm giảm tiểu cầu trong trường hợp này<sup>(8)</sup>. Khảo sát số lượng tiểu cầu <140.000 có nhiều giá trị trong chẩn đoán xơ gan với độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên

đoán dương và âm lần lượt là 49,2%, 98,3%, 96,9% và 64,8%. Các số liệu này khá tốt khi so với các trường hợp ung thư gan, nhưng thấp hơn trong các trường hợp xơ gan mất bù.

**Tỷ suất AST/ALT  $\geq 1$ :** Giá trị của chỉ số này kém hơn tiêu chuẩn, nhưng cũng có giá trị phần nào trong lượng định về xơ gan với các tỷ lệ lần lượt là: 38,2%, 85%, 59,1% và 70,8%.

**Chỉ số APRI  $> 2$**  cho kết quả khá tốt, ở xơ gan còn bù các chỉ số trên lần lượt là 85,3%, 90%, 82,9%, 91,5%. Chỉ số này còn tốt hơn nữa ở trường hợp xơ gan còn bù. Nhưng lại hơi kém hơn trong trường hợp ung thư gan.

**Chỉ số FIB-4:** Ở các bệnh nhân xơ gan còn bù, chúng tôi nhận thấy khi FIB-4  $< 1.45$  xét nghiệm có độ nhạy và độ đặc hiệu là 85,3% và 90%, giá trị tiên đoán dương và âm là 82,9% và 91,5%. Theo Bartlett và cs các tỷ lệ này lần lượt là 70%, 74%, 42% và 90% (tương đương với F0, F1). Khi bằng điểm FIB-4  $> 3.25$  thì các giá trị trên lần lượt là 52,9%, 98,3%, 94,7% và 78,7% so với các tỷ lệ này của Bartlett và cs là 22%, 97%, 65% và 82% (tương đương với F3-F4)<sup>(4)</sup>. Sterling R và cs nhận xét khi bằng điểm  $< 1.45$  cho thấy giá trị tiên đoán âm nhằm loại trừ tình trạng xơ hoá tiến triển là 90% và khi bằng điểm  $> 3.25$  thì có giá trị tiên đoán dương lên đến 65%<sup>(9)</sup>. Trong nghiên cứu của chúng tôi, các giá trị này lần lượt là 91,5% và 94,7%.

Trong khi đó fibroscan với một giá trị ngưỡng trong trường hợp xơ gan là 17.6 kPa (tương đương với giai đoạn tình trạng xơ hoá gan F4), các BN có xơ gan được phát hiện có một giá trị tiên lượng dương và giá trị tiên lượng âm là 90%<sup>(7)</sup>. Hơn nữa, các kỹ thuật này không thực hiện được ở người béo phì và người có dịch báng nhiều ở bụng.

Qua nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy các thông số sau đây có giá trị trong chẩn đoán tình trạng xơ hoá lần lượt theo độ tin cậy như sau: tỷ suất AST/ALT  $\geq 1$ , số lượng tiêu cầu  $< 140.000$ , và nhất là chỉ số APRI  $> 2$ , chỉ số FIB-4  $< 1.45$ . Các thông số này chỉ dựa vào các xét nghiệm thông thường mà bất cứ phòng xét nghiệm nào cũng có thể làm được. Nhiều tác giả còn cho rằng các xét nghiệm này có thể thay thế cho sinh thiết gan là một kỹ thuật xâm lấn nhưng chưa chắc đã giúp lượng định tốt hơn về việc đánh giá tình trạng xơ gan.

## KẾT LUẬN

Các thông số như tiêu chuẩn, tỷ số AST/ALT và nhất là APRI, FIB-4 khá tốt trong chẩn đoán tình trạng xơ hoá ở các bệnh nhân xơ gan còn bù, xơ gan mất bù và ung thư tế bào gan. Chúng tôi cho rằng các thông số này khá đơn giản và giá thành thấp trong lượng giá giai đoạn xơ gan thay vì sinh thiết gan, nhất là ở những nơi không có điều kiện làm sinh thiết.

## THAM KHẢO

1. **Goldin R; Dusheiko GM.** The histologist's role in the diagnosis and management of chronic hepatitis B and C. Viral hepatitis. 3<sup>rd</sup> edition. In Blackwell, 2005: 794-803.
2. **Wohl DA, Bick J, Ridzon R.** Incorporation of the AST Platelet Ratio Index (APRI) into The HCV Evaluation and Treatment Pathway in the Texas Department of Criminal Justice. Sep 2007 Vol.9, Issue 19.
3. **Kelleher, T.B., Mehta, S.H., Bhaskar, R., Sulkowski, M., Astemborski, J., Thomas, D.L., Moore, R.E. and Afdhal, N.H.** Prediction of Hepatic Fibrosis in HIV/HCV Co-infected Patients Using Serum Fibrosis Markers: The SHASTA Index. J Hepatol. 43(1), pp. 78-84, 2005.
4. **Bartlett JG.** HIV/Hepatitis C Virus Coinfection: Monitoring Liver Damage. 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. <http://www.medscape.com/viewarticle/500414>.
5. **Lim AKP, Taylor-Robinson SD, Patel N, Eckersley RJ, Goldin RD, Hamilton G, Foster GR, Thomas HC, Cosgrove DO and Blomley MJK.** Hepatic vein transit times using a microbubble agent can predict disease severity non-invasively in patients with hepatitis C Gut 2005;**54**:128-133.
6. **Goldin R; Dusheiko GM.** The histologist's role in the diagnosis and management of chronic hepatitis B and C. Viral hepatitis. 3<sup>rd</sup> edition. In Blackwell, 2005: 794-803.

7. **J Foucher, E Chanteloup, J Vergniol, L Castra, B Le Bail, X Adhoue, J Bertet, P Couzigou and V de Lédighen.** Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut* 2006;55:403-408; doi:10.1136/gut.2005.069153.
8. **Kajihara M, Okazaki Y, Kato S, Ishii H, Kawakarni, Ikeda Y, Kuwana.** Evaluation of platelet kinetics in patients with liver cirrhosis: Similarity to idiopathic thrombocytopenic purpura. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 22 (2007) 112-118.
9. **Sterling R, et al.** Can routine non-invasive tests predict liver histology in HIV/HCV co-infection? Program of the 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 22-25, 2005.