

· 肝炎相关疾病 · 论著 ·

血清无创方法诊断慢性乙型肝炎病毒感染者肝纤维化的效果评价

蒋艳明¹ 刘静¹ 尤宁宁² 王洁¹ 陈公英¹ 潘孝本³ 施军平¹

¹杭州师范大学附属医院肝病科,杭州 310015;²浙江省台州医院消化内科,台州 317000;³杭州师范大学基础医学院,杭州 311121

通信作者:蒋艳明,Email:jym840451@163.com

【摘要】 目的 评价肝纤维化指数 4(FIB-4)、天冬氨酸氨基转移酶/血小板比值指数(APRI)和 γ 谷氨酰转肽酶/血小板比值(GPR)单独应用及联合应用对 HBV 感染者肝纤维化的诊断价值。方法 选择 2017 年 8 月至 2020 年 8 月在杭州师范大学附属医院住院治疗,并行肝脏组织活检的慢性 HBV 感染者 275 例,根据纤维化 $S \geq 2$ 为显著肝纤维化诊断金标准,分为无显著纤维化(S0~1)组和显著纤维化(S2~4)组,比较两组中 FIB-4、APRI、GPR 以及 FIB-4+APRI(FA)、APRI+GPR(AG)、FIB-4+GPR(FG)的检测水平差异,绘制受试者工作特征曲线(ROC),评价这几种血清无创诊断方法单独应用及联合应用诊断慢性 HBV 感染者显著肝纤维化的价值。结果 S0~1 组的 GPR、APRI、FIB-4、FA、AG、FG 水平明显低于 S2~4 组($t=-7.85$ 、 -8.89 、 -9.13 、 -8.86 、 -10.27 和 -9.92 , P 均 <0.001)。单独应用时,FIB-4 的 AUC 为 0.800,灵敏度 90.91%,特异性 58.85%,诊断效能最佳。联合应用时,FG 诊断慢性 HBV 感染者显著肝纤维化的 AUC 值最高为 0.840,灵敏度 83.33%,特异性 75.12%。结论 GPR、APRI、FIB-4、FA、AG、FG 诊断进展期肝纤维化均有一定的临床价值。单独应用时,FIB-4 对慢性 HBV 感染者显著肝纤维化诊断效能最佳,这 3 项指标两两组合的诊断效能更胜于单独应用,尤以 FIB-4 与 GPR 联合诊断效能最佳。

【关键词】 肝硬化;无创诊断;肝纤维化指数 4;天冬氨酸氨基转移酶/血小板比值指数; γ 谷氨酰转肽酶/血小板比值;慢性乙型肝炎病毒感染者;联合诊断

基金项目:国家自然科学基金(82070610);浙江省医药卫生科技计划(2020KY715)

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20211209-00240

Evaluation of serum non-invasive methods for the diagnosis of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B virus infection

Jiang Yanming¹, Liu Jing¹, You Ningning², Wang Jie¹, Chen Gongying¹, Pan Xiaoben³, Shi Junping¹

¹Department of Liver Diseases, the Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, Hangzhou 310015, China;

²Department of Gastroenterology, Taizhou Hospital of Zhejiang Province, Taizhou 317000, China;³School of Medicine, Hangzhou Normal University, Hangzhou 311121, China

Corresponding author: Jiang Yanming, Email:jym840451@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the diagnostic value of single or combined application of fibrosis index based on the 4 factors(FIB-4), aminotransferase-to-platelet ratio index(APRI) and Gamma-glutamyl transpeptidase to platelet ratio (GPR) for progressive liver fibrosis in patients with chronic HBV infection. **Methods** A total of 275 patients who underwent liver biopsy in the Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University from August 2017 to August 2020 and were diagnosed with chronic HBV infection were enrolled. According to the gold standard for the diagnosis of significant liver fibrosis as $S \geq 2$, they were divided into non-significant fibrosis(S0-1) group and significant fibrosis(S2-4) group. The levels of FIB-4, APRI, GPR, FIB-4+APRI(FA), APRI+GPR(AG) and FIB-4+GPR(FG) were analyzed between two groups. The receiver operating characteristic curve (ROC) was drawn to evaluate the value of these serum non-invasive diagnostic methods alone or combination in diagnosis of progressive liver fibrosis in chronic HBV infection. **Results** The levels of FIB-4, APRI, GPR, FA, AG and FG in S0-1 group were significantly lower than those in S2-4 group ($t=-7.85$, -8.89 , -9.13 , -8.86 , -10.27 and -9.92 , P all <0.001). For single application, it showed

that FIB-4 had the best diagnostic efficiency with the AUC of 0.800, the sensitivity of 90.91% and the specificity of 58.85%. For combined application, it showed that FG had the best diagnostic efficiency with the AUC of 0.840, the sensitivity of 83.33%, and the specificity of 75.12%. **Conclusions** GPR, APRI, FIB-4, FA, AG and FG have the certain clinical value in the diagnosis of progressive liver fibrosis. For single use, FIB-4 has the best diagnostic efficacy in the diagnosis of progressive liver fibrosis in patients with HBV infection. However, the diagnostic efficacy of the combination is better than that of single use, especially the combination of FIB-4 and GPR.

[Key words] Liver cirrhosis; Noninvasive diagnosis; Fibrosis index based on the 4 factor; Aspartate aminotransferase to platelet ratio index; γ -glutamyl transpeptidase to platelet ratio; Chronic hepatitis B virus infection; Combined diagnosis

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82070610); Zhejiang Medical Science and Technology Project(2020KY715)

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20211209-00240

近年来,国内外采取多种血清无创诊断方法,如肝纤维化指数 4(FIB-4)、天冬氨酸氨基转移酶/血小板比值指数(APRI)和 γ 谷氨酰转肽酶/血小板比值(GPR)来评估患者肝纤维化程度。既往国内研究提示这些无创方法单独使用对慢性乙型肝炎患者显著肝纤维化诊断虽具有一定的临床价值,但存在着灵敏度或特异性不高的问题^[1]。本研究分析 FIB-4、APRI、GPR 单独应用以及两两联合应用对慢性 HBV 感染者显著肝纤维化的诊断效能,为慢性 HBV 感染者精准实施抗病毒治疗提供依据,现报告如下。

对象与方法

一、研究对象

将 2017 年 8 月至 2020 年 8 月在杭州师范大学附属医院住院的 275 例肝功能正常,同时行肝脏活组织学检查的 HBV 感染者纳入研究。纳入标准:(1)符合 HBV DNA ≥ 3 lg 拷贝/mL;(2)符合中华医学会肝病学分会、中华医学会感染病学分会制定的《慢性乙型肝炎防治指南》^[2]中慢性 HBV 感染相关诊断标准;(3)接受肝脏活组织学检查;(4)未接受过抗 HBV 及护肝降酶药物治疗。排除标准:(1)其他病毒性肝炎(HCV、HDV、HEV 等);(2)酒精性肝病、脂肪性肝病、代谢性肝病、自身免疫性肝病;(3)其他类型肝损害。本研究经杭州师范大学附属医院伦理委员会批准[审批号:2021-(E2)-KS-093],患者均知情同意。

二、实验室检测

患者行肝组织活检术当天留取静脉血样本,采用日立 7060 全自动生化分析仪检测 ALT、AST、 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)。所有患者在 B 超引导下,用 18G 穿刺针经右侧腋前线第八肋间隙快速穿刺,获取肝组织长度为 1.5~2.0 cm,至少包含 6 个汇管区;用 4% 甲醛溶液固定,经包埋、切片、HE 染色和网状纤维染色后,固定一名有经验的病理医师在光学显微镜下观察肝脏病理。病理诊断标准按《病毒性肝炎防治方案》^[3]中的肝组织病理学诊断标准行纤维化分期(S0~4)。以肝纤维化程度 S2 为界,将研究对象分为无显著纤维化组(S0~1)和显著纤维化组(S2~4)。

三、多参数无创血清诊断模型的计算

参照文献[4-6]提供的公式计算 FIB-4、APRI 和 GPR。FIB-4=(年龄 \times AST)/(血小板 $\times\sqrt{ALT}$),APRI=AST/AST (ULN)/PLT ($\times 10^9/L$) $\times 100$,GPR=GGT/GGT (ULN)/PLT ($\times 10^9/L$),评估指标单独应用诊断慢性 HBV 感染者显著肝纤维化的价值。

采用多因素二元 Logistic 回归构建联合预测因子(向前逐步回归法,纳入和排除因子的条件概率均设置为 0.05),FIB-4+GPR 诊断模型(FG)=(-2.941+0.589 \times FIB-4+2.92 \times GPR)、FIB-4+APRI 诊断模型(FA)=(-3.346-0.11 \times FIB-4+5.234 \times APRI)、APRI+GPR 诊断模型(AG)=(-3.414+3.244 \times APRI+2.519 \times GPR)。评估指标联合应用在诊断慢性 HBV 感染者显著肝纤维化的价值。

四、统计学方法

采用 SPSS22.0 软件进行统计学分析,用 Kolmogorov-Smirnov 检验进行资料的正态性检验,符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验。采用 spearman 进行相关性分析。以肝组织病理学检查结果为金标准,采用二元 Logistic 回归构建联合预测因子。采用 Medcalc 15.2 软件计算受试者工作特征曲线(ROC)、最佳截断值,同时计算灵敏度、特异性、阳性预测值(PPV)、阴性预测值(NPV)。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

一、不同肝纤维化程度患者血清学诊断指标的差异比较

275 例慢性 HBV 感染者中,男性 166 例(60.40%),女性 109 例(39.60%);年龄为(33.66±10.79)岁,范围 12~62 岁。肝组织纤维化程度分期显示,S0 期 127 例(46.2%),S1 期 82 例(29.8%),S2 期 26 例(9.5%),S3 期 27 例(9.8%),S4 期 13 例(4.7%)。结果显示,S0~1 与 S2~4 两组患者间 FIB-4、APRI、GPR、FG、FA 与 AG 水平差异均有统计学意义(*P*均<0.001),见表 1。

表 1 慢性 HBV 感染者不同肝纤维化程度的 FIB-4、APRI、GPR 单独诊断以及联合诊断差异比较($\bar{x}\pm s$)

肝纤维化程度	例数(例)	单独诊断			联合诊断		
		FIB-4	APRI	GPR	FIB-4+GPR(FG)	FIB-4+APRI(FA)	APRI+GPR(AG)
S0~1	209	0.92±0.70	0.33±0.16	0.23±0.19	1.71±0.84	1.33±0.78	5.06±0.87
S2~4	66	1.80±1.01	0.57±0.27	0.63±0.53	1.94±0.03	1.74±0.50	6.86±2.01
<i>t</i> 值		-7.85	-8.89	-9.13	-9.92	-8.86	-10.27
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:FIB-4:肝纤维化指数 4;APRI:天冬氨酸氨基转移酶/血小板比值指数;GPR:γ 谷氨酰转肽酶/血小板比值

表 2 不同血清学指标诊断慢性 HBV 感染者显著肝纤维化的价值

血清学指标	临界值	灵敏度(%)	特异性(%)	阴性预测值(%)	阳性预测值(%)	曲线下面积	准确度(%)	<i>P</i> 值
GPR	0.482	78.79	69.38	91.20	44.80	0.792	71.64	<0.001
APRI	0.477	78.79	68.90	91.10	44.40	0.796	71.60	<0.001
FIB-4	0.498	90.91	58.85	95.30	41.40	0.800	65.82	<0.001
FA	0.508	74.24	76.56	90.40	50.0	0.818	76.00	<0.001
AG	0.542	75.76	78.47	91.10	52.60	0.832	73.82	<0.001
FG	0.585	83.33	75.12	93.50	51.40	0.840	74.91	<0.001

注:GPR:γ 谷氨酰转肽酶/血小板比值;APRI:天冬氨酸氨基转移酶/血小板比值指数;FIB-4:肝纤维化指数 4;FA 指 FIB-4+APRI 模型;AG 指 APRI+GPR 模型;FG 指 FIB-4+GPR 模型

二、血清学诊断指标与慢性 HBV 感染者肝纤维化程度的相关性分析

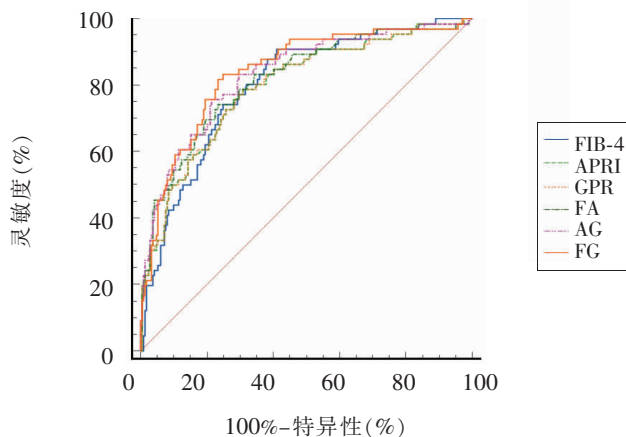
Spearman 相关性分析结果显示,FIB-4 (*r*=0.444)、APRI(*r*=0.438)、GPR(*r*=0.470)、FIB-4+GPR(*r*=0.504)、FIB-4+APRI(*r*=0.438)、APRI+GPR(*r*=0.400)与慢性 HBV 感染者肝纤维化程度均呈正相关。

三、血清诊断指标对慢性 HBV 感染者显著肝纤维化诊断价值的比较

表 2 和图 1 结果显示,单独诊断时,FIB-4 的 AUC 为 0.800,灵敏度 90.91%,特异性 58.85%,诊断效能最佳;联合诊断时,FIB-4+GPR 的 AUC 为 0.840,灵敏度 83.33%,特异性 75.12%,PPV51.40%,NPV93.50%,诊断效能最佳。

讨 论

部分慢性 HBV 感染者 ALT 水平长期处于正常水平,但存在肝纤维化隐匿进展。本研究发现,慢性 HBV 感染者肝纤维化 S≥2 期高达 24.00%,略高于既往国内报道^[1],可能与目标人群选择的不同有关。对于这部分 S≥2 的慢性 HBV 感染者,需要动态监测肝纤维化变化,及时进行抗病毒治疗,以阻止疾病进展^[2]。



注:FIB-4:肝纤维化指数 4;APRI:天冬氨酸氨基转移酶/血小板比值指数;GPR: γ 谷氨酰转肽酶/血小板比值;AG 指 APRI+GPR 模型;FA 指 FIB-4+APRI 模型;FG 指 FIB-4+GPR 模型

图 1 不同血清学指标诊断慢性 HBV 感染者肝纤维化的 ROC 曲线分析

一、不同肝纤维化程度的慢性 HBV 感染者血清学指标水平有差异

本研究以肝活组织检查结果为依据,比较 FIB-4、APRI、GPR 单独及联合应用对 CHB 患者进展期肝纤维化的诊断效能。结果显示,随着肝纤维化的进展,慢性 HBV 感染者的 FIB-4、APRI、GPR、FG、FA 与 AG 升高,且上述指标水平与肝纤维化程度正相关,提示其在预测患者进展期肝纤维化程度中有一定参考价值,与国内既往报道^[7]相似。

二、指标联合应用具有较高的临床诊断价值

既往研究发现无创血清学模型(FIB-4、APRI 和 GPR)对慢性 HBV 感染者肝纤维化的评估均具有一定作用^[5,8-9]。本研究结果显示,FIB-4、APRI、GPR 单独应用时,以 FIB-4 的 AUC 值最高,灵敏度最高(90.91%),但特异性偏低(58.85%),与龚航和李良平^[10]报道结果一致。但在其他研究^[1,11]中发现,FIB-4、APRI、AAR 在评估进展期肝纤维化中,FIB-4 存在 AUC、灵敏度或特异性偏低的情况,可能与研究中所纳入人群不同有关。进一步研究显示,指标的联合应用诊断效能高于单独应用,其中 FIB-4 与 GPR 联合应用在保持特异性基本不变的同时,灵敏度提高,对慢性 HBV 感染者进展期肝纤维化的诊断率也因此提高,便于临床上动态监测肝纤维化变化。

综上所述,临床上评估慢性 HBV 感染者显著

肝纤维化时,以 FIB-4 与 GPR 联合诊断的价值最佳,但本研究因样本数量少且未进行多中心研究,有待将来扩大样本量及进行多中心研究来进一步验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 蒋艳明:研究设计、统计分析、撰写文章;刘静:数据整理、统计分析;尤宁宁、王洁:采集数据;陈公英:分析数据,审改文章;潘孝本:指导研究设计;施军平:审改文章

参 考 文 献

- [1] 张孝盈, 钱静, 李萍, 等. 无创方法诊断慢性乙型肝炎病毒携带者肝纤维化的临床价值[J]. 中华肝脏病杂志, 2018, 26(5): 332-336. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2018.05.004.
- [2] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2019, 46(6): 423-446. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4149.2019.06.001.
- [3] 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(6): 324-329.
- [4] Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection[J]. Hepatology, 2006, 43(6): 1317-1325. DOI: 10.1002/hep.21178.
- [5] World Health Organization. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection[R]. Geneva: World Health Organization, 2015.
- [6] Lemoine M, Shimakawa Y, Nayagam S, et al. The gamma-glutamyl transpeptidase to platelet ratio (GPR) predicts significant liver fibrosis and cirrhosis in patients with chronic HBV infection in West Africa[J]. Gut, 2016, 65(8): 1369-1376. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309260.
- [7] 黄春明, 杨湛, 裴玉强, 等. GGT/PLT 比值对广东地区慢性乙型肝炎患者肝纤维化分期的预测价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(6): 1204-1208. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.06.015.
- [8] Ren T, Wang H, Wu R, et al. Gamma-glutamyl transpeptidase-to-platelet ratio predicts significant liver fibrosis of chronic hepatitis B patients in China[J]. Gastroenterol Res Pract, 2017, 2017: 7089702. DOI: 10.1155/2017/7089702.
- [9] Liu DP, Lu W, Zhang ZQ, et al. Comparative evaluation of GPR versus APRI and FIB-4 in predicting different levels of liver fibrosis of chronic hepatitis B[J]. J Viral Hepat, 2018, 25(5): 581-589. DOI: 10.1111/jvh.12842.
- [10] 龚航, 李良平. FibroScan 分别与 GPR、APRI、NFS、FIB-4 联合应用对慢性乙型肝炎合并非酒精性脂肪性肝病进展期肝纤维化的诊断价值比较[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(3): 541-545. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.03.014.
- [11] 张伟, 汪明, 朱先存, 等. ARFI 联合 AST/PLT 对慢性乙型肝炎肝纤维化程度的诊断价值[J]. 浙江医学, 2018, 40(21): 2339-2342. DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2018.40.21.2018-1870.

(收稿日期: 2021-12-09)