

FIB-4、APRI 及肝纤维指标对乙型肝炎肝硬化的诊断价值

叶亮¹,赵永忠²

(1.广西医科大学附属柳州市人民医院消化内科,广西 柳州 545000;

2.桂林医学院附属医院消化内科,广西 桂林 541001)

摘要:目的 分析基于4因子的纤维化指数(FIB-4)、天门冬氨酸氨基转移酶/血小板比值(APRI)、血清IV型胶原(CIV)、层黏连蛋白(LN)与乙型肝炎肝硬化的关系,观察其对乙型肝炎肝硬化的诊断价值。方法 收集2018年10月~2020年6月广西医科大学附属柳州市人民医院消化内科及感染性疾病科、桂林医学院附属医院消化内科收治的慢性乙型肝炎、乙型肝炎肝硬化患者260例作为研究对象,其中128例慢性乙型肝炎患者作为慢性乙型肝炎组,132例乙型肝炎肝硬化患者作为乙型肝炎肝硬化组,比较两组年龄、谷草转氨酶(ALT)、谷丙转氨酶(AST)、血小板(PLT)、FIB-4、APRI、CIV及LN水平,分析上述指标与发生肝硬化的关系,绘制ROC曲线,评价APRI、FIB-4、CIV、LN诊断乙型肝炎肝硬化的价值,选择当敏感性及其特异性之和最大为诊断阈值及≥95%特异性为诊断阈值时,上述各指标诊断乙型肝炎肝硬化的价值。结果 慢性乙型肝炎组年龄、FIB-4、APRI、CIV、LN水平低于乙型肝炎肝硬化组,PLT、ALT高于乙型肝炎肝硬化组,差异均有统计学意义($P<0.05$);相关性分析显示,年龄、CIV、LN、FIB-4、APRI与乙型肝炎肝硬化呈正相关,ALT、PLT与乙型肝炎肝硬化呈负相关,AST与乙型肝炎肝硬化无相关性;ROC曲线显示,APRI、FIB-4、CIV、LN均对乙型肝炎肝硬化有一定的诊断价值;选定敏感性及其特异性之和最大为诊断乙型肝炎肝硬化的阈值,FIB-4、APRI、CIV、LN的阈值分别为3.14、1.01、86.45 ng/ml、59.48 ng/ml;选定特异性≥95%为诊断乙型肝炎肝硬化的阈值,FIB-4、APRI、CIV、LN的阈值分别为3.72、2.55、473.35 ng/ml、270.09 ng/ml。结论 APRI、FIB-4、CIV、LN均对乙型肝炎肝硬化有一定的诊断价值,当选定敏感性及其特异性之和最大诊断乙型肝炎肝硬化时,可减少漏诊;当选取特异性≥95%诊断乙型肝炎肝硬化时,可以减少误诊。

关键词:慢性乙型肝炎;肝硬化;特异性;肝纤维化

中图分类号:R575

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2021.05.024

文章编号:1006-1959(2021)05-0085-04

The Diagnostic Value of FIB-4,APRI and Liver Fiber Indexes in Hepatitis B Liver Cirrhosis

YE Liang¹,ZHAO Yong-zhong²

(1.Department of Gastroenterology,Liuzhou People's Hospital Affiliated to Guangxi Medical University,Liuzhou 545000,Guangxi,China;

2.Department of Gastroenterology,Affiliated Hospital of Guilin Medical University,Guilin 541001,Guangxi,China)

Abstract:Objective To analyze the fibrosis index (FIB-4), aspartate aminotransferase/platelet ratio (APRI), serum type IV collagen (CIV), laminin (LN) and hepatitis B cirrhosis based on 4 factors relationship and observe its diagnostic value for hepatitis B liver cirrhosis. Methods Collecting from October 2018 to June 2020 in the Department of Gastroenterology and Infectious Diseases, Liuzhou People's Hospital, Guangxi Medical University, 260 patients with chronic hepatitis B and hepatitis B liver cirrhosis admitted to the Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Guilin Medical University were the research objects. Among them, 128 patients with chronic hepatitis B were regarded as the chronic hepatitis B group, and 132 patients with hepatitis B cirrhosis were regarded as the hepatitis B cirrhosis group. The age, aspartate aminotransferase (ALT), alanine aminotransferase (AST), and platelets were compared between the two groups. (PLT), FIB-4, APRI, CIV and LN levels, analyze the relationship between the above indicators and the occurrence of cirrhosis, draw the ROC curve, and evaluate the value of APRI, FIB-4, CIV, LN in the diagnosis of hepatitis B cirrhosis, when the maximum sum of sensitivity and specificity was the diagnostic threshold and ≥95% specificity was the diagnostic threshold, the value of the above indicators in the diagnosis of hepatitis B cirrhosis was selected. Results The age, FIB-4, APRI, CIV, and LN levels in the chronic hepatitis B group were lower than those in the hepatitis B cirrhosis group, and PLT and ALT were higher than those in the hepatitis B cirrhosis group, the differences were statistically significant ($P<0.05$); Correlation analysis showed that age, CIV, LN, FIB-4, APRI were positively correlated with hepatitis B cirrhosis, ALT, PLT were negatively correlated with hepatitis B cirrhosis, and AST had no correlation with hepatitis B cirrhosis; The ROC curve shows that APRI, FIB-4, CIV, and LN all had a certain diagnostic value for hepatitis B cirrhosis; the maximum selected sensitivity and specificity was the threshold for the diagnosis of hepatitis B cirrhosis. The thresholds of FIB-4, APRI, CIV, and LN are 3.14, 1.01, 86.45 ng/ml, 59.48 ng/ml, respectively; The selected specificity ≥ 95% was the threshold for diagnosing hepatitis B cirrhosis, and the thresholds for FIB-4, APRI, CIV, and LN were 3.72, 2.55, 473.35 ng/ml, and 270.09 ng/ml, respectively. Conclusion APRI, FIB-4, CIV, and LN all have certain diagnostic value for hepatitis B cirrhosis. When the maximum sensitivity and specificity are selected to diagnose hepatitis B cirrhosis, missed diagnosis can be reduced; when specificity is selected ≥95% of the diagnosis of hepatitis B cirrhosis can reduce misdiagnosis.

Key words: Chronic hepatitis B; Liver cirrhosis; Specificity; Liver fibrosis

肝纤维化(liver fibrosis)主要是由于慢性肝脏疾病致肝脏炎症-坏死-再生,此过程在肝纤维化形成

基金项目:桂林市科学研究与技术开发计划项目(编号:20170109-19)

作者简介:叶亮(1988.6-),男,广西柳州人,硕士,主治医师,主要从事慢性肝病的基础及临床研究

通讯作者:赵永忠(1968.10-),男,广西桂林人,硕士,主任医师,硕士生导师,主要从事慢性肝病的基础及临床研究

过程中起关键作用,如损伤因素一直存在,最终将导致肝硬化^[1]。乙型肝炎的最终病理结果是肝硬化甚至肝癌。在损伤因子的刺激下细胞外基质(ECM)沉积使肝脏发生的结构变化导致肝纤维化,进一步发展可导致肝小叶结构紊乱,结节样增生,最终形成假小叶结构,即肝硬化,临床上主要表现为肝功能减退以及门静脉高压,现普遍认为,肝纤维化在组织学

上可以逆转,但是肝硬化逆转则很困难^[2,3]。目前认为肝活组织检查是诊断肝纤维化的“金标准”,但在临床实践中有诸多不足,如肝纤维化组织的非均匀性,取肝活组织的大小、部位以及病理专家在诊断过程中判断的主观偏倚等都会影响最终的病理结果^[4,5]。再者,由于肝组织活检为有创检查,存在着一定的局限性^[6]。层黏连蛋白(LN)、血清中IV型胶原(CIV)及三型前胶原N-端肽(PCⅢ)也可反映肝纤维化的程度^[7],血清学诊断模型(如:APRI、FIB-4)等无创性检测方法对肝纤维化有较高的诊断价值^[2]。FIB-4、APRI、CIV和LN在诊断乙型肝炎肝硬化方面均有一定价值,为进一步研究FIB-4、APRI、CIV和LN在不同的敏感性、特异性的阈值时对乙型肝炎肝硬化的诊断价值,本研究设定了在两个不同的限定条件(敏感性与特异性之和最大、≥95%特异度)来比较FIB-4、APRI、CIV和LN对乙型肝炎肝硬化的诊断价值,以便临床可根据诊断目的不同而选择不同的诊断阈值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2018年10月~2020年6月广西医科大学附属柳州市人民医院消化内科及感染性疾病科、桂林医学院附属医院消化内科诊断为慢性乙型肝炎及乙型肝炎肝硬化的住院患者260例。纳入标准:所有患者均符合中华医学会肝脏病学分会制定《慢性乙型肝炎防治指南》中的诊断标准。排除标准:其他常见引起肝硬化的病因如HCV感染、酒精、自身免疫和药物等;合并肿瘤、肺、肾及其他器官纤维化的病例。根据诊断结果将患者分为慢性乙型肝炎组128例和乙型肝炎肝硬化组132例。本研究由广西医科大学附属柳州市人民医院伦理委员会审批通过,患者均知情同意且已签署知情同意书。

1.2 方法 收集两组患者一般资料,包括性别、年龄、住院号、临床诊断、血小板计数(PLT)、肝功能指标(ALT、AST)、肝纤维化指标(LN、CIV)。根据收集到的PLT、ALT、AST联合年龄计算患者的FIB-4、APRI指数。FIB-4、APRI指数的计算公式,FIB-4=年龄×AST/PLT×√ALT;APRI=[(AST/ULN×100)/PLT(10⁹/L)],ULN为AST正常参考值上限^[8,9],获得APRI、FIB-4血清学模型结果。

1.3 统计学方法 采用SPSS 22.0和MedCalc v19.0.7统计学软件对数据进行分析。使用K-S检验样本分布情况,符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,行t检验;非正态分布的使用[M(P₂₅, P₇₅)]表示,行秩和检验。相关性比较使用Spearman相关分析,使用MedCalc v19.0.7统计软件对ROC曲线进行分析,计算曲线下面积(AUC)、敏感性(sensitivity)、特异性(specificity)、约登指数(Youden index),确定敏感性、特异性之和最大诊断乙型肝炎肝硬化的阈值及特异性≥95%诊断乙型肝炎肝硬化的阈值,根据不同的阈值计算阳性预测值(PPV)、阴性预测值(NPV)、阳性似然比(positive likelihood ratio, +LR)、阴性似然比(negative likelihood ratio, -LR)。P<0.05表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较 两组性别、AST水平比较,差异无统计学意义(P>0.05);慢性乙型肝炎组年龄低于乙型肝炎肝硬化组,PLT、ALT高于乙型肝炎肝硬化组,差异有统计学意义(P<0.05),见表1。

2.2 两组FIB-4、APRI、CIV、LN水平比较 慢性乙型肝炎组FIB-4、APRI、CIV、LN水平均低于乙型肝炎肝硬化组,差异有统计学意义(P<0.05),见表2。

表1 两组一般资料比较($\bar{x} \pm s$, M(P₂₅, P₇₅))

组别	n	性别(男/女)	年龄(岁)	PLT(×10 ⁹)	AST(U/L)	ALT(U/L)
慢性乙型肝炎组	128	100/28	41.32±11.21	180.50(147.15, 237.00)	52.50(35.40, 102.65)	81.12(38.40, 213.35)
乙型肝炎肝硬化组	132	107/25	51.76±12.30	72.00(51.45, 115.10)	52.71(36.22, 117.30)	37.60(20.65, 84.20)
统计值		$\chi^2=0.470$	$t=9.080$	$Z=11.630$	$Z=0.360$	$Z=4.300$
P		>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05

表2 两组FIB-4、APRI、CIV、LN水平比较[M(P₂₅, P₇₅)]

组别	n	FIB-4	APRI	CIV(ng/ml)	LN(ng/ml)
慢性乙型肝炎组	128	1.11(0.72, 2.32)	0.79(0.40, 1.31)	89.67(51.80, 218.64)	53.33(33.34, 128.97)
乙型肝炎肝硬化组	132	6.70(4.45, 12.32)	2.10(1.00, 3.99)	161.97(119.63, 282.67)	133.86(81.78, 188.57)
Z		11.900	8.490	4.470	6.580
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.3 血清标志物、血清学诊断模型与乙型肝炎肝硬化的相关性 以慢性乙型肝炎为自变量、乙型肝炎肝硬化为因变量,Spearman相关分析显示,年龄、CIV、LN、FIB-4、APRI与乙型肝炎肝硬化呈正相关;ALT、

PLT与乙型肝炎肝硬化呈负相关;而AST与乙型肝炎肝硬化无相关性,见表3。

2.4 FIB-4、APRI、CIV、LN诊断乙型肝炎肝硬化的价值 以临床诊断为参考标准,绘制APRI、FIB-4、

CIV、LN对乙型肝炎肝硬化诊断的ROC曲线,ROC曲线显示,APRI、FIB-4、CIV、LN均对乙型肝炎肝硬化有一定的诊断价值,其中FIB-4的诊断价值最高,见表4、图1。

表3 血清标志物、血清学诊断模型
与乙型肝炎肝硬化的相关性

指标	r	P
年龄	0.528	<0.05
ALT	-0.276	<0.05
AST	0.023	>0.05
PLT	-0.746	<0.05
FIB-4	0.768	<0.05
APRI	0.545	<0.05
CIV	0.286	<0.05
LN	0.422	<0.05

表4 FIB-4、APRI、CIV、LN诊断乙型肝炎肝硬化的价值

指标	AUC	95%CI	P
FIB-4	0.92	0.870-0.970	<0.05
APRI	0.83	0.760-0.860	<0.05
CIV	0.62	0.560-0.980	<0.05
LN	0.77	0.650-0.810	<0.05

2.5 敏感性、特异性之和最大各指标诊断乙型肝炎肝硬化的价值 FIB-4、APRI、CIV、LN诊断乙型肝炎

表5 敏感性、特异性之和最大各指标诊断乙型肝炎肝硬化的价值

指标	阈值	敏感性(%)	特异性(%)	YI	+LR	-LR	PPV(%)	NPV(%)
FIB-4	3.14	90.16	88.52	0.79	7.86	0.11	88.70	90.00
APRI	1.01	81.97	61.48	0.43	2.00	0.31	67.60	77.10
CIV (ng/ml)	86.45	87.70	49.18	0.37	1.73	0.25	63.30	80.00
LN (ng/ml)	59.48	86.07	54.92	0.41	1.87	0.26	65.20	79.50

表6 特异性≥95%时各指标诊断乙型肝炎肝硬化的价值

指标	阈值	特异性(%)	+LR	-LR	PPV(%)	NPV(%)
FIB-4	3.72	95.08	16.67	0.19	94.30	84.10
APRI	2.55	95.08	9.00	0.59	90.00	63.00
CIV (ng/ml)	473.35	95.90	2.20	0.95	68.70	51.30
LN (ng/ml)	270.09	95.90	3.20	0.91	76.20	52.50

3 讨论

本研究所选取的FIB-4、APRI、CIV及LN在临床中应用十分广泛,价格低廉且易获取,患者依从性相对较高,便于在基层医院推广。研究报道^[10],FIB-4诊断乙型肝炎肝硬化具有较高的价值和效能。另外,有研究显示^[11],APRI诊断丙型肝炎肝硬化AUC为0.91,敏感性为93.8%。同样,Gounder PP等^[12]研究发现,APRI在诊断HCV感染患者肝纤维化时可代替活检。除此之外,Dong H等^[13]研究表明,CIV、LN评估肝组织学纤维化≥S2的AUC分别为0.827、0.630,均具有较好的诊断价值。Yang XZ等^[7]认为,CIV、LN与肝纤维化分期呈正相关。总之,已有诸多研

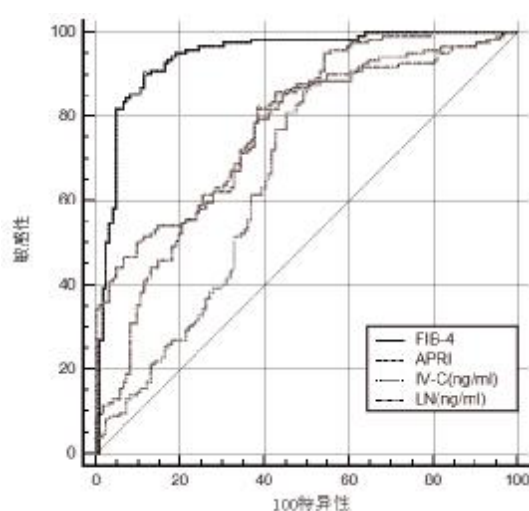


图1 FIB-4、APRI、CIV、LN诊断乙型肝炎肝硬化的ROC曲线

肝硬化敏感性和特异性之和最大化的诊断阈值分别为3.14、1.01、86.45 ng/ml、59.48 ng/ml,其敏感性、特异性、+LR、-LR、PPV、NPV见表5。

2.6 特异性≥95%时各指标诊断乙型肝炎肝硬化的价值 特异性≥95%时FIB-4、APRI、CIV、LN诊断乙型肝炎肝硬化的阈值分别为3.72、2.55、473.35 ng/ml、270.09 ng/ml,其敏感性、特异性、+LR、-LR、PPV、NPV见表6。

究证实FIB-4、APRI、CIV和LN对肝硬化均有一定的诊断价值。

目前,相关研究多集中在上述指标诊断乙型肝炎肝硬化敏感性及特异性最大时的诊断阈值,但该值一般较低,是为了将更多的患者纳入诊断。而较少关注当特异性较高时的阈值,如特异性≥95%时上述指标对乙型肝炎肝硬化诊断价值。本研究显示,FIB-4、APRI、CIV、LN在诊断乙型肝炎肝硬化方面均有较高的价值。另外,为了研究在不同的敏感性、特异度的情况下FIB-4、APRI、CIV、LN对乙型肝炎肝硬化的诊断价值,本研究设定了两个不同的条件来进行比较。首先,选定敏感性、特异性之和最大时

诊断乙型肝炎肝硬化的阈值,此时 FIB-4、APRI、CIV、LN 的阈值分别为 3.14、1.01、86.45 ng/ml、59.48 ng/ml,其诊断乙型肝炎肝硬化的 AUC 分别为 0.943、0.813、0.665、0.744,敏感性分别为 95.08%、95.08%、95.08%、95.90%,这样可将更多的乙型肝炎肝硬化患者纳入诊断中,避免出现漏诊。另外,本研究通过分析确定诊断特异度 $\geq 95\%$ 来获取高阈值,其中 FIB-4 为 3.72,APRI 为 2.55,CIV 为 473.35 ng/ml, LN 为 270.09 ng/ml, FIB-4、APRI、CIV、LN 均具有较好的似然比和预测值。使用低阈值因敏感性较高,可使更多的患者被诊断,有利于乙型病毒相关肝病患者的治疗,减少漏诊。而高阈值特异度高,可以减少误诊。结合两种不同阈值诊断特性的区别,临床可根据诊断目的不同,选择不同的诊断阈值,以便更好的为临床服务。如对于年龄超过 30 岁的慢性乙型肝炎患者,伴乙型肝炎肝硬化或者原发肝细胞癌家族史高危人群,选用低阈值,可以将更多可能的乙型肝炎肝硬化患者纳入诊断,从而进一步完善生化、影像学等检查,以减少漏诊率。而在乙肝病毒携带健康体检人群,则可选用高阈值,排除部分过度治疗的患者,以减少诊断的错误率^[14]。

综上所述,APRI、FIB-4、CIV、LN 均可用于诊断乙型肝炎肝硬化,当选定敏感性及特异性之和最大为诊断乙型肝炎肝硬化的阈值时,可减少漏诊;当选取 $\geq 95\%$ 特异性为诊断乙型肝炎肝硬化的阈值时,可以减少误诊。需要说明的是,我国为乙型肝炎高发区,基于目前的研究成果,尚不能有效地应用于临床,还需进行大样本、多中心、跨地区的研究进行验证。

参考文献:

- [1] Romanelli RG, Stasi C. Recent Advancements in Diagnosis and Therapy of Liver Cirrhosis[J]. *Current Drug Targets*, 2016, 17(15):1804-1817.
- [2] 陆伦根, 尤红, 谢渭芬, 等. 肝纤维化诊断及治疗共识(2019年)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(10):2163-2172.
- [3] 王贵强, 王福生, 成军, 等. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)[J]. *实用肝脏病杂志*, 2016, 19(3):389-400.
- [4] Poynard T, Lenaour G, Vaillant JC, et al. Liver biopsy analysis has a low level of performance for diagnosis of intermediate stages of fibrosis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2012, 10(6):657-663.
- [5] Ratzu V, Charlotte F, Heurtier A, et al. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Gastroenterology*, 2005, 128(7):1898-1906.
- [6] Nalbantoglu IL, Brunt EM. Role of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(27):9026-9037.
- [7] Yang XZ, Gen AW, Xian JC, et al. Diagnostic value of various noninvasive indexes in the diagnosis of chronic hepatic fibrosis [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(2):479-485.
- [8] Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C[J]. *Hepatology*, 2010, 38(2):518-526.
- [9] 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 (Baltimore, Md.)*, 2006, 43(6):1317.
- [10] Herman M, Okoji O, Castaneda D, et al. Letter: APRI and FIB-4 do not correlate with FibroScan in the evaluation of liver fibrosis in hepatitis C patients [J]. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2017, 45(1):190-191.
- [11] Schiavon LL, Narciso -Schiavon JL, Filho RJC, et al. Serum levels of YKL-40 and hyaluronic acid as noninvasive markers of liver fibrosis in haemodialysis patients with chronic hepatitis C virus infection[J]. *Journal of Viral Hepatitis*, 2008, 15(9):666-674.
- [12] Gounder PP, Haering C, Bruden DJT, et al. Does Incorporating Change in APRI or FIB-4 Indices Over Time Improve the Accuracy of a Single Index for Identifying Liver Fibrosis in Persons With Chronic Hepatitis C Virus Infection [J]. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 2016, 52(1):60-66.
- [13] Dong H, Xu C, Zhou W, et al. The combination of 5 serum markers compared to FibroScan to predict significant liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B virus [J]. *Clinica Chimica Acta*, 2018(483):145.
- [14] 叶亮, 申文晓, 赵永忠. FIB-4、APRI 联合血清 CIV、PCⅢ和 LN 对乙肝硬化的诊断价值[J]. *系统医学*, 2020(2):49-52, 55.

收稿日期: 2020-12-14; 修回日期: 2020-12-31

编辑/王朵梅