

# 血清 FIB-4 在预测慢性乙型肝炎患者癌变中的意义

周 钧, 谢仿云(江苏省苏州市立医院北区检验科 215008)

**【摘要】** 目的 探讨 FIB-4 指数对于慢性乙型肝炎(CHB)患者癌变的指示意义。方法 纳入 122 例 CHB 患者,根据是否发展成原发性肝癌(HCC)分为 HCC 组和 CHB 组,分别计算 FIB-4 指数并比较差异,HCC 累积发病率用 Kaplan-Meier 曲线分析。结果 HCC 组 FIB-4 年增加率( $\Delta$ FIB-4/年)高于 CHB 组( $P=0.02$ )。 $\Delta$ FIB-4/年大于或等于 0.28 患者中有 35 例发展为 HCC, $\Delta$ FIB-4/年小于 0.28 患者中有 17 例发展为 HCC,两组间 HCC 发生率差异有统计学意义( $P=0.008$ )。结论 FIB-4 除可用于肝纤维化程度的评价外,其年增加率或还可用于预测 CHB 患者发生 HCC 的风险。

**【关键词】** 肝癌; 肝纤维化; FIB-4; 乙型肝炎

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.21.023 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)21-3192-02

**Significance of serum FIB-4 in predicting canceration of chronic hepatitis B patients** ZHOU Jun, XIE Fang-yun (Department of Clinical Laboratory, Suzhou Municipal Hospital (North Branch), Suzhou, Jiangsu 215008, China)

**【Abstract】** Objective To investigate the indicating significance of FIB-4 index in canceration of chronic hepatitis B(CHB) patients. Methods 122 CHB patients were included in this study and divided into the hepatocellular carcinoma(HCC) group and the CHB group according to whether developing to HCC. The FIB-4 index was calculated and its differences were compared. The Kaplan-Meier curve was used to evaluate the cumulative incidence of HCC. Results The annual increasing rate( $\Delta$ FIB-4/year) in the HCC group was higher than that in the CHB group( $P=0.02$ ); in  $\Delta$ FIB-4/year  $\geq 0.28$ , 35 cases developed to HCC, in  $\Delta$ FIB-4/year  $< 0.28$ , 17 cases developed to HCC, the incidence rate of HCC had statistical difference between the two groups ( $P=0.008$ ). Conclusion FIB-4 can be used to evaluate liver fibrosis, in addition, its annual increasing rate can be used to predict the risk of CHB patients developing to HCC.

**【Key words】** hepatic fibrosis; liver cancer; hepatitis B; serum markers

我国是乙型肝炎病毒(HBV)感染大国,人群乙型肝炎表面抗原(HBeAg)携带率约 7.18%,慢性乙型肝炎(CHB)患者约有 2 000 万<sup>[1]</sup>。HBV 长期感染会导致肝脏纤维化,其中有 10%~20%可发展为肝硬化,而肝硬化中 3%~6%可演变为原发性肝癌(HCC)<sup>[2]</sup>。对于 CHB 患者肝脏纤维化程度监测有助于了解肝病的进展,对预防及早诊断是否发展为 HCC 具有重大的意义。有研究认为肝纤维化是一种癌前病变,与 HCC 关系密切,对肝纤维化指标的监测或可提示 HCC 的发病风险<sup>[3]</sup>。FIB-4 指数是近年来提出的可用于诊断肝纤维化程度的指标,由于其能对肝纤维化实现无创伤检查和实时跟踪,已成为国际肝病领域的研究热点。本研究旨在探讨 FIB-4 指数对于 CHB 患者癌变的指示意义,为慢性乙肝患者肝病进展的监测提供新思路。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2007 年 1 月至 2008 年 12 月于本院就诊的 CHB 患者共 122 例,所有患者在进行第一次肝穿刺活检时均未发生肝癌。其中有 52 例至 2014 年 12 月最后一次随访时被确诊为 HCC,作为 HCC 组;70 例为与 HCC 组年龄相仿、肝纤维化程度构成相似且尚未发展为肝癌的乙型肝炎患者,作为 CHB 组;所有研究对象至研究结束均在世且临床资料完整。排除标准如下:(1)合并有其他类型肝炎病毒感染;(2)由于酒精、药物等引起了肝脏损伤;(3)首次检查时已经发生了肝癌;(4)有其他部位肿瘤。

## 1.2 方法

**1.2.1 血液标本收集** 患者在行肝组织活检当天取空腹血,采用贝克曼 LX20 全自动生化仪和配套试剂盒检测天门冬氨酸氨基转移酶(AST)和丙氨酸氨基转移酶(ALT);其他指标如血小板计数、透明质酸(HA)、Ⅲ型前胶原(PⅢP)、Ⅳ型胶原(CⅣ)、层粘连蛋白(LN)采用常规检测方法测定。患者在距首次采血后第 2 年,再次采血检测上述指标。FIB-4<sup>[4]</sup>计算如下: FIB4 指数=(年龄 $\times$ AST)/(血小板计数 $\times$ ALT<sup>1/2</sup>),患者两次检测 FIB-4 年增长率用  $\Delta$ FIB-4/年表示,计算如下: $\Delta$ FIB-4/年=(第 2 年 FIB-4 指数-首次 FIB-4 指数)/2 年。

**1.2.2 肝组织活检** 肝活检在 B 超引导下穿刺,获取大于 1 cm 的肝组织,中性福尔马林固定,脱水,石蜡包埋后切片。做苏木素-伊红(HE)染色和网状纤维染色,由病理科医生将肝脏纤维化程度分为 S0~S4 级。

**1.2.3 随访** 随访工作开始于 2008 年 9 月,随访至 2014 年 12 月,主要采取电话随访的方式,无失访患者。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS19.0 统计软件对所得数据进行统计学分析,计量资料按其是否正态分布分别以  $\bar{x} \pm s$  或中位数表示,计数资料以率表示;组间比较按照不同数据类型分别选用  $t$  检验或  $\chi^2$  检验;HCC 累积发病率用 Kaplan-Meier 曲线分析,log-rank 检验分析组间差异;以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 HCC 组和 CHB 组两组患者在首次肝活检时临床特征的比较** 对于肝纤维化程度分布相似的 HCC 组和 CHB 组,两

组在年龄、性别、透明质酸、Ⅲ型前胶原、Ⅳ型胶原、层粘连蛋白和 FIB-4 指数等资料方面差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

**2.2** 两组 2 年后部分肝纤维化血清生化指标的比较 在纳入研究的第 2 年, HCC 组患者和 CHB 组在血清透明质酸、层粘连蛋白和 FIB-4 间差异有统计学意义( $P<0.05$ ), 而Ⅲ型前胶原和Ⅳ型胶原等水平差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

**2.3** HCC 组和 CHB 组两组患者  $\Delta$ FIB-4/年的比较 122 例

乙型肝炎患者  $\Delta$ FIB-4/年平均水平为  $0.28\pm 0.18$ , 其中 HCC 组为  $0.41\pm 0.18$ , CHB 为  $0.25\pm 0.15$ 。在本研究结束时间内发展为 HCC 的乙型肝炎患者( $n=52$ )中 FIB-4 的年升高率要高于尚未发展为 HCC 的乙型肝炎患者( $n=70$ ), 两组间差异具有统计学意义( $P<0.01$ ), 而透明质酸和层粘连蛋白的年变化差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 见表 3。

表 1 两组患者首次肝活检时临床特征的比较 [ $\bar{x}\pm s$  或  $n(\%)$ ]

组别	n	年龄(岁)	性别(男性)	透明质酸 (ng/mL)	Ⅲ型前胶原 (ng/mL)	Ⅳ型胶原 (ng/mL)	层粘连蛋白 (ng/mL)	FIB-4 指数	肝纤维化分级			
									S0,S1	S2	S3	S4
HCC 组	52	57.8±8.3	29(55.77)	217.85±92.63	183.70±65.32	78.51±16.81	116.53±12.75	3.16±1.62	13(25.00)	20(38.46)	17(32.69)	2(3.85)
CHB 组	70	56.3±6.5	37(52.86)	192.76±85.33	167.28±53.75	73.81±15.57	114.83±11.83	2.76±1.61	18(25.71)	27(38.57)	22(31.43)	3(4.29)
P		0.28	0.65	0.14	0.12	0.11	0.43	0.17			0.77	

表 2 两组患者第 2 年部分肝纤维化血清生化指标的比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	透明质酸(ng/mL)	Ⅲ型前胶原(ng/mL)	Ⅳ型胶原(ng/mL)	层粘连蛋白(ng/mL)	FIB-4 指数
HCC 组	52	251.57±95.75	196.45±63.82	95.16±19.90	128.04±19.58	3.97±1.71
CHB 组	70	212.94±88.65	182.56±59.01	88.63±17.97	123.34±16.25	3.26±1.70
P		0.03	0.22	0.06	0.04	0.02

表 3 部分血清肝纤维化指标年变化的比较

组别	n	$\Delta$ 透明质酸/年	$\Delta$ Ⅲ型前胶原/年	$\Delta$ Ⅳ型胶原/年	$\Delta$ 层粘连蛋白/年	$\Delta$ FIB-4 指数/年
HCC 组	52	15.64±6.68	9.78±5.88	9.51±5.39	6.15±4.21	0.41±0.18
CHB 组	70	13.83±5.81	7.93±5.20	8.15±4.68	4.82±3.88	0.25±0.15
P		0.10	0.07	0.13	0.07	<0.01

**2.4** 在慢性乙肝患者中 HCC 累计发病率的分析 以  $\Delta$ FIB-4 年升高率作为分组依据, 0.28 作为临界值, 112 例患者中  $\Delta$ FIB-4/年高于该值的有 62 例, 低于该值的有 58 例。至随访结束,  $\Delta$ FIB-4/年大于或等于 0.28 患者中有 35 例发展为 HCC;  $\Delta$ FIB-4/年小于 0.28 患者中有 17 例发展为 HCC, 两组间 HCC 发生率差异有统计学意义( $P=0.008$ ), 见图 1。

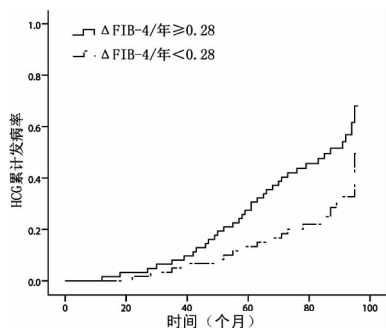


图 1 在  $\Delta$ FIB-4/年不同的组别中 HCC 累计发病率

**3 讨 论**

乙型肝炎已成为严重威胁人类健康的世界性疾病, 也是我国当前流行最为广泛、危害性最严重的一种疾病。其中感染 HBV 会导致肝内弥漫性细胞外基质过度沉淀, 即肝纤维化。肝纤维化是肝病发展为肝硬化的必经阶段, 而其中有相当一部分人发展成肝癌。对肝纤维化程度及时监测有助于预测肝病发展趋势, 预测患者预后, 为临床治疗提供依据。对于肝纤维化诊断的金标准是肝组织活检<sup>[5]</sup>, 然而由于该法取材局限, 造成创伤较大, 不便实时跟踪, 临床应用受到限制。血清学监测

是近年来发展迅速并对肝纤维化具有一定诊断价值的非创伤性诊断方法, 包括血清透明质酸、Ⅲ型前胶原、Ⅳ型胶原、层粘连蛋白等<sup>[6]</sup>, 此外根据血清中 AST、ALT 等计算的血小板比值指数(APRI)评分和 FIB-4 指数也具有不错的诊断价值<sup>[7]</sup>。

现有不少认为肝纤维化与 HCC 密切相关的报道。黄月华等<sup>[3]</sup>认为肝纤维化是癌前病变, 血清学指标, 如透明质酸、Ⅲ型前胶原、Ⅳ型胶原、层粘连蛋白等可用于预测慢性肝病患者的预后。宗云奎等<sup>[8]</sup>认为透明质酸、Ⅲ型前胶原、Ⅳ型胶原、层粘连蛋白 4 项肝纤维化检测指标不仅能够反映肝纤维化程度, 也能反映肝癌病情的程度, 其与甲胎蛋白(AFP)联合检测对于肝癌诊断具有较好的临床价值。劳明等<sup>[9]</sup>则认为血清肝纤维化指标检测对 HCC 肝纤维化程度的判断、鉴别转移性肝癌有一定的价值。

FIB-4 指数包含 ALT、AST、血小板计数和年龄 4 个指标, 由 Vallet Pichard 最先提出并用于丙肝患者肝纤维化程度的评价<sup>[4]</sup>。除丙型肝炎外, FIB-4 指数还可用于乙型肝炎患者肝纤维化程度的评价。张彦亮等<sup>[10]</sup>报道 FIB-4 用于评价 FIB-4 $\geq$ S2 级的曲线下面积为 0.813, 当 cut off 值为 1.56 时, 诊断肝纤维化敏感性和特异性分别为 86.21% 和 71.43%。张宇锋等<sup>[11]</sup>得到类似结果, 并认为可以较准确地估计 CHB 患者有无显著纤维化, 从而使多数患者避免肝穿刺活检。尽管不止这些研究报道 FIB-4 与肝纤维化的密切关系, 此前也有报道认为术前 FIB-4 指数大于或等于 3.25 是影响肝癌患者术后复发的独立危险因素<sup>[12]</sup>, 但尚无有关 FIB-4 与 CHB 癌变的报道。

本研究纳入 122 例 CHB 患者, 并根据是否发展为 HCC 分为 HCC 组和 CHB 组。由于两组患者不同(下转第 3196 页)

角型青光眼患者和慢性闭角型青光眼患者,不存在进行性视神经损害,仅有轻度视乳头和视野损害。对照组和观察组术后最佳矫正视力都有明显的提高,两组之间差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),但各组术前术后相比有明显差异。比较两组术后前房深度,对照组和观察组前房深度都有明显的增加,对于白内障合并闭角型青光眼的患者,房角粘连不低于 1/2 圆周是否可选择白内障摘除联合人工晶体植入术这种手术方式,医学界一直有争议。葛坚等为单纯行白内障手术可有效治疗房角粘连不低于 1/2 圆周的闭角型青光眼患者;然而也有些学者认为不能起到治疗作用,对房角粘连不超过 1/2 圆周的闭角型青光眼患者有效<sup>[1]</sup>。根据本临床观察提示白内障摘除联合人工晶体植入的治疗方法对白内障合并闭角型青光眼的患者都有效,可显著地开放房角,解除瞳孔阻滞,加深前房,可有效控制眼压,提高视力,可作为闭角型青光眼合并白内障患者有效的治疗选择。对房角粘连不超过 1/2 圆周的观察组患者效果更明显,但两组都有不同程度的并发症发生,属于正常的手术并发症范畴。

综上所述,白内障摘除联合人工晶体植入治疗闭角型青光眼合并白内障,能够有效地提高患者的治疗效果及生活质量,可作为临床较为理想的治疗白内障合并青光眼的方案之一。

#### 参考文献

- [1] 雷春燕,黄敬宜. 中西医结合治疗白内障术后并发症的探讨[J]. 中医临床研究,2014,6(20):95-96.
- [2] 姚慧卿,陈伟江. 白内障超声乳化联合人工晶体植入术后并发症的分析及处理[J]. 现代中西医结合杂志,2008,17(17):2669-2670.

- [3] 王青. 白内障术后并发症的原因分析及护理对策[J]. 中国基层医药,2009,16(6):1130-1132.
- [4] 张璇. 白内障术后常见并发症及护理现状[J]. 天津护理,2013,21(1):85-86.
- [5] Liang YQ. Comparison between cataract phacoemulsification combined with goniosynechialysis and trabeculectomy for primary angleclosure glaucoma[J]. Rec Adv Ophthalmol,2013,33(2):187-189.
- [6] 马惠杰,杨静,廖凯,等. 白内障超声乳化联合人工晶体植入术治疗闭角型青光眼[J]. 华西医学,2008,23(4):789-790.
- [7] 吴冰华,郭泽龙,陈悦玲. 白内障患者 100 例临床术后治疗对比分析[J]. 中国医药导刊,2011,13(3):398-399.
- [8] 谢丽莲,朱俊东,陈文芳,等. 白内障超声乳化联合人工晶状体植入术治疗闭角型青光眼合并白内障的疗效观察[J]. 成都医学院学报,2011,6(2):168-171.
- [9] 吴文洁,张凤梅. 超声乳化人工晶状体植入联合小梁切除术治疗青光眼合并白内障的疗效观察[J]. 眼科新进展,2011,31(8):782-784.
- [10] 刘少章,于纯智. 363 例原发性慢性闭角型青光眼的小梁组织学改变及临床病理分析[J]. 中国实用眼科杂志,2003,21(5):344-346.
- [11] 王卫群,席保红. 青光眼合并白内障的人工晶体植入[J]. 国外医学:眼科学分册,1999,19(6):339-343.

(收稿日期:2015-03-18 修回日期:2015-07-09)

(上接第 3193 页)

肝纤维化程度构成相似,两组间在其他一些肝纤维化指标中差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。然而两组间 FIB-4 每年变化情况差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),发展为 HCC 的患者中(HCC 组)FIB-4 的增加程度要高于未发展为 HCC 的患者(CHB 组)。该结果提示 CHB 患者 FIB-4 增加明显的患者更可能发展成为 HCC。进一步分析发现在  $\Delta$ FIB-4/年大于或等于 0.28 的患者中,HCC 累积发病率高于  $\Delta$ FIB-4/年小于 0.28 的患者。FIB-4 年增长率的多少反映了肝纤维化的进展速度,比单纯的 FIB-4 更能反映肝病的进展。FIB-4 增加越显著,其发展成 HCC 的风险越高。

综上所述,计算 FIB-4 所需的指标检测方法和所需仪器试剂常规,能在绝大部分医院开展,简单方便,FIB-4 指数除可用于肝纤维化程度的评价外,其年增加率还可用于评价 CHB 患者发生 HCC 的风险。

#### 参考文献

- [1] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版)[J]. 中华肝脏病杂志,2011,19(1):13-24.
- [2] 廖宝林,林思炜,张复春,等. 慢性乙型肝炎患者 ALT、HBV DNA 及血清肝纤维化标志物与肝纤维化程度的关系[J]. 临床肝胆病杂志,2012,28(9):657-660.
- [3] 黄月华,曾文铤,杨华礼. 肝纤维化与原发肝癌关系的临床探讨[J]. 实用医学杂志,2005,21(1):53-54.
- [4] Vallet-Pichard A, Mallet V, Pol S. FIB-4: a simple, inex-

pensive and accurate marker of fibrosis in HCV-infected patients [J]. Hepatology (Baltimore, Md), 2006, 44(3): 769-771.

- [5] 刘京,刘映霞,董常峰,等. ARFI、Forns 指数、FIB-4 和 APRI 无创诊断慢性乙型肝炎肝纤维化的研究[J/CD]. 中国肝脏病杂志:电子版,2014,6(1):18-21.
- [6] 韩轶,刘立新. 肝纤维化血清学诊断指标研究进展[J/CD]. 中华消化病与影像杂志:电子版,2013,3(4):35-41.
- [7] 张大鹏,陈敏,刘阳,等. ARFI 与 APRI 指数对非酒精性脂肪性肝病肝纤维化的诊断价值 [J]. 中国临床医学影像杂志,2013,24(3):178-181.
- [8] 宗云奎,李方都,张晨光. 肝纤维化检测指标对肝硬化和肝癌诊断的价值[J]. 疾病控制杂志,2000,4(2):118-119.
- [9] 劳明,潘元平,朱波,等. 原发性肝癌患者血清肝纤维化指标检测的意义[J]. 实用癌症杂志,2006,21(4):371-372,395.
- [10] 张彦亮,洪定玲,边维良,等. FIB-4 指数对慢性乙型肝炎患者肝纤维化的诊断价值[J]. 胃肠病学和肝病杂志,2009,18(3):213-214.
- [11] 张宇锋,时红,陈禄彪,等. FIB-4 指数对慢性乙型肝炎患者肝纤维化的诊断价值[J]. 中华实验和临床病毒学杂志,2010,24(3):215-217.
- [12] 朱耿隆,杨禄坤,林志东,等. 术前 Fib-4 指数对肝癌肝切除术后复发的预测价值[J]. 山东医药,2014,54(17):4-6.

(收稿日期:2015-02-28 修回日期:2015-07-13)