

• 论 著 •

RTE、FIB-4、APRI 对乙型肝炎患者肝纤维化的诊断价值比较

沈 伟^{1,2}, 郑梦琳², 郭 佳²

(1. 中国人民解放军第五四六医院特诊科, 新疆马兰 841700; 2. 第二军医大学附属
东方肝胆外科医院超声科, 上海 200438)

摘 要:目的 比较实时组织超声弹性成像技术(RTE)与血清学诊断指标[天门冬氨酸氨基转移酶与血小板比值指数(APRI)、基于 4 因子的肝纤维化指标(FIB-4)]诊断肝纤维化的价值。方法 选取行肝切除手术或肝穿刺活检术住院患者 104 例, 比较术前肝纤维化指数(LF index)、FIB-4、APRI 与肝组织病理分期的相关性, 分别绘制受试者工作特征(ROC)曲线, 比较 3 种无创方法对不同阶段肝纤维化的诊断效能。结果 LF index、FIB-4、APRI 值与肝纤维化病理分期均呈显著正相关($P < 0.01$), LF index 诊断显著肝纤维化期($\geq S2$ 期)、进展期肝纤维化期($\geq S3$ 期)及早期肝硬化期($S4$ 期)的 ROC 曲线下面积分别为 0.833、0.940、0.907, 显著高于 APRI(0.681, 0.651, 0.714), 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。LF index 诊断 $\geq S3$ 期的 ROC 曲线的下面积显著高于 FIB-4(0.822), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 RTE 诊断乙型肝炎肝纤维化, 特别是进展期肝纤维化具有较高的诊断价值, 可应用于临床替代部分肝活检。

关键词:实时组织超声弹性成像技术; 基于 4 因子的肝纤维化指标; 天门冬氨酸氨基转移酶与血小板比值指数; 慢性乙型肝炎; 肝纤维化

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.05.014 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2017)05-0637-04

Comparison of diagnostic values of RTE, FIB-4 and APRI in liver fibrosis of hepatitis B patients

SHEN Wei^{1,2}, ZHENG Menglin², GUO Jia²

(1. Department of Special Examination, 546 Hospital of PLA, Malan, Xinjiang 841700, China; 2. Department of Ultrasound, Affiliated Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200438, China)

Abstract: Objective To compare the values of real-time ultrasound elastography(RTE), aspartate aminotransferase and platelet ratio index(APRI) and liver fibrosis index based on factor 4(FIB-4) for diagnosing liver fibrosis(LF). **Methods** One hundred and four inpatients undergoing hepatectomy or liver puncture biopsy were selected. The correlations between preoperative LF index, APRI and FIB-4 with the pathological stages of liver tissue were compared. The receiver operating characteristic(ROC) curves were drawn for comparing the diagnostic efficiencies of these noninvasive methods in diagnosing different stages of LF. **Results** The values of LF index, FIB-4 and APRI showed significantly positive correlations with the pathological stages of LF($P < 0.01$). The areas under ROC curve(AUROC) of LF index were 0.833 for significant LF($\geq S2$), 0.940 for advanced LF($\geq S3$) and 0.907 for early cirrhosis($S4$), which were significantly higher than 0.681, 0.651 and 0.714 of APRI, the differences were statistically significant($P < 0.05$). AUROC of LF index for diagnosing advanced LF was significantly higher than that of FIB-4(0.822), the difference was statistically significant($P < 0.05$). **Conclusion** RTE has higher diagnostic value for LF of hepatitis and can be applied in clinic for replacing partial liver biopsy.

Key words: elastography; FIB-4; APRI; chronic hepatitis B; liver fibrosis

乙型肝炎发展至肝纤维化阶段仍然是可逆的, 因此, 准确诊断肝的纤维化程度具有重要的临床意义^[1]。现行诊断方法仍以组织病理学诊断作为金标准, 而获取肝组织的部分切除手术以及穿刺活检术均为有创检查。比较而言, 无创诊断方法更易被临床接受, 目前, 以天门冬氨酸氨基转移酶与血小板比值指数(APRI)、基于 4 因子的肝纤维化指标(FIB-4)为代表的血清学指标应用较为广泛^[2], 超声弹性成像技术在肝纤维化的应用已成热点^[3-6]。本研究比较实时组织超声弹性成像技术(RTE)与血清学指标 APRI、FIB-4 对乙型肝炎患者肝纤维化的诊断价值, 以期优选无创诊断方法。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 3 月至 2014 年 5 月, 在第二军医大学附属东方肝胆外科医院拟行肝切除手术或经皮肝穿刺

活检术的乙型肝炎患者 104 例, 其中男 81 例, 女 23 例, 年龄 27~70 岁, 中位年龄 52 岁。排除嗜酒及酗酒患者, 以及明确药物依赖史及胆道梗阻患者。全部患者未发现明确腹腔积液, 肝功能分级均为 Child A 级。

1.2 方法

1.2.1 病理学检查与分组 经皮肝穿刺活检术采用 16G 活检针, 在超声引导下采集肝右叶组织, 长度不小于 1.5 cm, 肝切除手术患者组织取材于切除部分近边缘无其他病变处。组织标本经 10% 甲醛固定, 常规石蜡包埋连续切片, 经 HE、Masson 和网织纤维染色, 由经验丰富的、具有中级职称的病理医师阅片, 采用 Scheuer 分级标准进行肝纤维化分期^[7]: S0 期为无肝纤维化; S1 期为汇管区纤维化扩大, 局限于窦周及小叶内纤维化; S2 期为汇管区周围纤维化, 纤维间隔形成, 小叶结

构保留;S3 期为纤维间隔伴有小叶结构紊乱,无肝硬化;S4 期为早期肝硬化。104 例患者依据肝纤维化病理分期分为 4 期:无明显肝纤维化期(S0~S1 期)、显著肝纤维化期($\geq$ S2 期,即 S2、S3、S4 期)、进展期肝纤维化期($\geq$ S3 期,即 S3、S4 期)及早期肝硬化期(S4 期)。

1.2.2 血清学检验 采集患者术前血标本,进行全自动生化检测和全自动血细胞检测,将血小板计数(PLT)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)等指标纳入公式: $FIB-4 = (\text{年龄} \times \text{AST}) / (\text{PLT} \times \text{ALT} \times 1/2)^{[8]}$; $APRI = (\text{AST} / \text{AST 正常值上限}) / \text{PLT} \times 100^{[9]}$,正常值上限为 40 U/mL。计算得到 FIB-4、APRI。

1.2.3 RTE 检查 使用日立 HI Vision Preirus 彩色多普勒超声诊断仪,EUP-L52 型 3~7 MHz 线阵探头。患者禁食、禁饮 8 h,仰卧位,双臂上举,超声图像选取肝右叶肋间斜切面,将感兴趣区域大小设定为 2.5 cm $\times$ 2.5 cm,距肝包膜 1.0 cm,避开大血管及肋骨声影干扰。嘱患者屏住呼吸后采集 3 个以上稳定波形的红蓝图,利用 RTE 软件进行分析得到肝纤维化指数(LF index),全部操作重复 5 次,计算 LF index 的平均值作

为 RTE 评价肝纤维化期的最终结果。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行分析,正态计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 F 检验,非正态分布计量资料以中位数(四分位间距)[$M(Q_R)$]表示,组间比较采用秩和检验,计数资料以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。APRI、FIB-4、LF Index 与肝纤维化病理分期相关性分析采用 Spearman 相关分析方法;分别绘制不同分组 APRI、FIB-4、LF Index 的受试者工作特征(ROC)曲线,根据约登指数确定截断值,计算各方法的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、阳性似然比、阴性似然比。采用 Z 检验比较不同分组下 3 种方法的曲线下面积(AUC)大小。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同肝纤维化分期患者实验室检查与 RTE 结果 各期患者清蛋白(Alb)、LF Index 呈正态分布,PLT、总胆红素(STB)、总胆汁酸(TBA)、ALT、AST 结果呈非正态分布,实验室检查与 RTE 结果见表 1。

表 1 不同肝纤维化分期患者实验室检查与 RTE 结果

分期	<i>n</i>	PLT [<i>M(Q_R)</i> , $\times 10^9$ /L]	STB [<i>M(Q_R)</i> , μ mol/L]	TBA [<i>M(Q_R)</i> , μ mol/L]	Alb ($\bar{x} \pm s$,g/L)	ALT [<i>M(Q_R)</i> ,U/L]	AST [<i>M(Q_R)</i> ,U/L]	FIB-4 [<i>M(Q_R)</i>]	APRI [<i>M(Q_R)</i>]	LF Index ($\bar{x} \pm s$)
S0~S1 期	40	196.5(56,0)	11.0(7,6)	6.9(8,4)	43.3 $\pm$ 5.6	20.4(14,0)	21.0(11,0)	1.34(0.84)	0.26(0.21)	2.08 $\pm$ 0.38
$\geq$ S2 期	64	155.0(79,0)	12.7(6,0)	7.3(10,3)	42.0 $\pm$ 3.1	28.0(22,0)	30.5(21,0)	2.12(1.56)	0.43(0.68)	2.78 $\pm$ 0.81
$\geq$ S3 期	41	133.0(71,0)	13.2(6,9)	7.3(13,4)	40.8 $\pm$ 3.2	25.0(23,0)	32.0(20,0)	2.49(2.57)	0.44(1.12)	3.12 $\pm$ 0.56
S4 期	23	117.0 (78,0)	13.9(6,7)	10.3(20,6)	40.5 $\pm$ 2.4	29.0(23,0)	32.0(18,0)	2.89(4.01)	0.55(1.19)	3.27 $\pm$ 0.53

2.2 相关性分析 3 种方法检测值与肝纤维化病理分期均呈显著正相关,APRI、FIB-4、LF Index 相关系数 r 分别为 0.392 (95%CI:0.231~0.55, $P < 0.01$)、0.546 (95%CI:0.397~0.681, $P < 0.01$)、0.720 (95%CI:0.611~0.804, $P < 0.01$)。

2.3 3 种方法在肝纤维化不同病理分期的诊断效能

2.3.1 3 种方法在 $\geq$ S2 期中的诊断效能 $\geq$ S2 期中,APRI、FIB-4、LF Index 均表现出特异度较好而敏感度欠佳,LF Index 的 AUC 显著大于 APRI($Z = 2.269, P = 0.0233$),而 LF Index 与 FIB-4 比较,FIB-4 与 APRI 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见图 1、表 2。

2.3.2 3 种方法在 $\geq$ S3 期中的诊断效能 $\geq$ S3 期中,FIB-4、LF Index 表现出较好的敏感度与特异度,而 APRI 特异度最高 (95.24%),但呈现出过低的敏感度 (31.71%),LF Index 的 AUC 显著大于 APRI($Z = 4.904, P < 0.01$)和 FIB-4($Z = 2.529, P = 0.0114$),而 FIB-4 显著大于 APRI($Z = 3.509, P = 0.0004$)。见图 2、表 3。

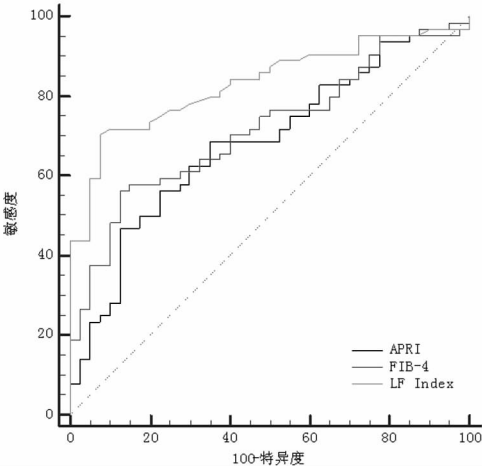


图 1 3 种方法诊断 $\geq$ S2 期肝纤维化的 ROC 曲线

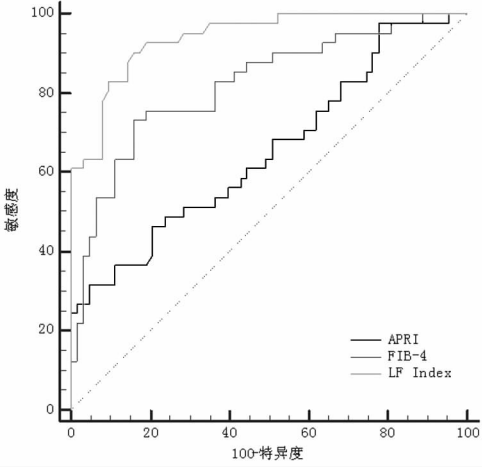


图 2 3 种方法诊断 $\geq$ S3 期肝纤维化的 ROC 曲线

2.3.3 3 种方法在 S4 期中的诊断效能 S4 期中,LF Index 的敏感度与特异度均高于 75.00%,其 AUC 显著大于 APRI ($Z = 2.896, P = 0.0038$),FIB-4 显著大于 APRI($Z = 3.046, P = 0.0023$),LF Index 与 FIB-4 比较,差异无统计学意义

($P>0.05$)。见图 3、表 4。

表 2 3 种方法诊断≥S2 期肝纤维化的效能

项目	AUC(95%CI)	SE	Z(P)	约登指数	截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)	阳性似然比	阴性似然比
APRI	0.681(0.583~0.769)	0.053 1	3.416(0.000 6)	0.343 8	0.485	46.88	87.50	85.70	50.70	3.75	0.61
FIB-4	0.729(0.623~0.804)	0.049 7	4.427(0.000 1)	0.437 5	2.003	56.25	87.50	87.80	55.60	4.50	0.50
LF Index	0.833(0.747~0.899)	0.039 5	8.44(0.000 1)	0.628 1	2.500	70.31	92.50	93.70	66.10	9.38	0.32

表 3 3 种方法诊断≥S3 期肝纤维化的效能

项目	AUC(95%CI)	SE	Z(P)	约登指数	截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)	阳性似然比	阴性似然比
APRI	0.651(0.552~0.742)	0.056 2	2.694(0.007 1)	0.269 5	1.035	31.71	95.24	81.20	68.20	6.66	0.72
FIB-4	0.822(0.735~0.890)	0.043 6	7.388(0.000 1)	0.573 0	2.007	73.17	84.13	75.00	82.80	4.61	0.32
LF Index	0.940(0.876~0.977)	0.021 5	20.428(0.000 1)	0.743 7	2.510	90.24	84.13	78.70	93.00	5.69	0.12

表 4 3 种方法诊断 S4 期肝纤维化的效能

项目	AUC(95%CI)	SE	Z(P)	约登指数	截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)	阳性似然比	阴性似然比
APRI	0.714(0.617~0.798)	0.061 6	3.469(0.000 5)	0.386 5	0.507	60.87	77.78	43.70	87.50	2.74	0.50
FIB-4	0.864(0.783~0.923)	0.039 2	9.291(0.000 1)	0.585 6	1.930	86.96	71.60	46.50	95.10	3.06	0.18
LF Index	0.907(0.835~0.955)	0.031 6	12.896(0.000 1)	0.678 5	2.600	91.30	76.54	52.50	96.90	3.89	0.11

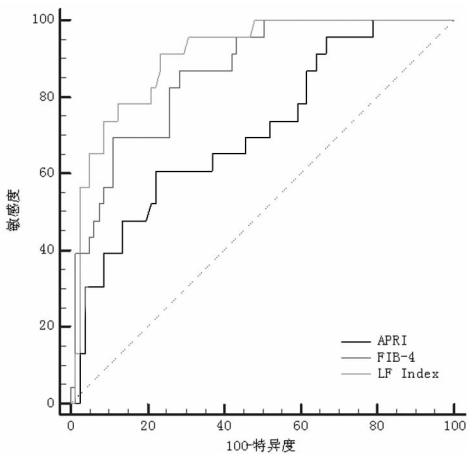


图 3 3 种方法诊断 S4 期肝纤维化的 ROC 曲线

3 讨 论

肝组织病理学检查是诊断肝纤维化的金标准,但由于标本取材部位局限,不一定能代表肝纤维化的整体水平,而且穿刺取材可能造成出血、继发感染等并发症,并不易被患者接受,尤其是肝纤维化程度较轻、肝炎活动相对稳定的部分患者。以 APRI、FIB-4 为代表的血清学诊断模型,具有较高的诊断准确度而且价格低廉,受世界卫生组织推荐^[10],已广泛应用于丙型肝炎患者肝纤维化的评价。

组织弹性模量就是软硬程度,是组织受力后发生形变的程度,与内部成分和结构特征相关。随着乙型肝炎患者肝纤维化过程进展,肝脏弹性模量也同时升高,超声弹性成像技术通过检测肝脏弹性模量,能比较直接反映出肝脏内纤维化的严重程度^[11]。

本研究中 APRI、FIB-4、LF Index 在乙型肝炎患者肝纤维

化的检测结果均与肝纤维化病理分期保持了较好的相关性。APRI、FIB-4 因其计算方法包含的血清学指标波动幅度较大,并不呈正态分布,LF Index 测值呈现出更好的正态分布特性;这 3 种方法结果与病理分期有较好的相关性,与文献^[12-13]报道一致。APRI 模型对于各期肝纤维化均具有较高的特异度,但敏感度均表现过低,约登指数均低于 0.500 0,表明其诊断价值不足。FIB-4 同为血清学指标,在纤维化早期诊断敏感度较低,随着肝纤维化分期升高而逐步提高,而特异度则在各期均较为理想,诊断价值在≥S3 期和 S4 期显著优于 APRI。

LF Index 诊断效能在肝纤维化各期表现与 FIB-4 类似,AUC 均超过 0.800,表明其具备较高的诊断价值,LF Index 在诊断进展期肝纤维化的价值显著优于其余 2 种血清学模型,有较高的敏感度(90.24%)与特异度(84.13%)。3 种方法比较,LF Index 诊断效能最优,而 APRI 诊断效能最低。选用截断值为 2.600,LF Index 诊断肝硬化的敏感度与特异度分别达到 91.30%和 76.54%,虽低于国内文献^[12]报道,但具有较好的临床应用价值,可减少不必要的肝穿刺病理检查。

综上所述,RTE 诊断乙型肝炎肝纤维化准确度较高,可重复性好,成本低廉,简便易行,相对于血清学检查,不易受其他影响血液指标的疾病影响。尽管患者过于肥胖会一定程度影响检测值,但作为一种无创诊断方法,仍具有较高的临床应用价值。

参考文献

[1] Kim SU, Lee JH, Kim DY, et al. Prediction of liver-related events using fibroscan in chronic hepatitis B patients showing advanced liver fibrosis[J]. PloS one, 2012, 7(5): e36676. (下转第 642 页)

采血,在妊娠糖尿病诊断中具有一定的价值。

参考文献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2013 年版)[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2015, 6(3): 26-89.
- [2] 王会奇, 何松明, 李东升. 2 型糖尿病患者 181 例社区跟踪十年并发症和合并症及治疗情况变化分析[J]. 中国全科医学, 2012, 15(36): 4212-4215.
- [3] 中华医学会糖尿病分会. 中国血糖监测临床应用指南 (2011 年版)[J]. 中华医学杂志, 2011, 91(10): 656-664.
- [4] 杨丽丽, 董建成, 卞尧尧, 等. 果糖胺检测对糖尿病诊断价值的 Meta 分析[J]. 中国糖尿病杂志, 2015, 23(7): 621-626.
- [5] 卓兰云, 吴子安, 黄宪章, 等. 1 型糖尿病自身免疫抗体诊断效能的 Meta 分析[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(23): 3936-3938.
- [6] 孙延祯, 马亚娜, 雷婷, 等. 糖化血红蛋白对妊娠糖尿病诊断价值的 Meta 分析[J]. 中国妇幼保健, 2011, 26(9): 1428-1430.
- [7] Leem J, Hee Koh E, Jeong E, et al. Prevalence of angiographically defined obstructive coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes according to the coronary Calcium score[J]. Intern Med, 2012, 51(21): 3017-3023.
- [8] 袁玉娥. 糖化血红蛋白与尿微量白蛋白检测在糖尿病患者肾脏微血管病变中的价值(附 120 例报告)[J]. 哈尔滨医药, 2010, 30(4): 48.
- [9] 侯英楠, 黄金英, 沈淑波. 糖尿病糖化血红蛋白测定 200 例临床分析[J]. 哈尔滨医药, 2012, 32(2): 102-103.
- [10] 郁森. 血红蛋白的检测及临床意义[J]. 哈尔滨医药, 2012, 32(1): 30-32.
- [11] 杨双全. 糖化血红蛋白(HbA1c)的检测方法及临床应用[J]. 哈尔滨医药, 2014, 34(4): 314-316.
- [12] 黄金水, 刘利东, 薛声能. 2 型糖尿病患者血脂和糖化蛋白检测的临床意义[J]. 广州医药, 2006, 37(5): 54-56.
- [13] 徐丽玲, 韦文合, 梁慧慧. 糖化血红蛋白(HbA1c)与空腹血糖(FPG)检测在糖尿病临床诊疗中的应用效果[J]. 中国医药指南, 2014, 12(35): 130-131.
- [14] 王艳荣. 糖化血红蛋白 β_2 -微球蛋白在 2 型糖尿病检测中的临床意义分析[J]. 糖尿病新世界, 2015, 35(7): 145-146.
- [15] 黄丽君, 林坤培. 2 型糖尿病患者检测糖化血红蛋白与血液流变学指标的相关性分析[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2015(10): 1413-1415.

(收稿日期: 2016-09-24 修回日期: 2016-12-02)

(上接第 639 页)

- [2] Poynard T, Ngo Y, Perazzo H, et al. Prognostic value of liver fibrosis biomarkers: a meta-analysis[J]. Gastroenterol hepatol, 2011, 7(7): 445-554.
- [3] Zhu X, Wang LC, Chen EQ, et al. Prospective evaluation of FibroScan for the diagnosis of hepatic fibrosis compared with liver biopsy/AST platelet ratio index and FIB-4 in patients with chronic HBV infection[J]. Digest Dis Sci, 2011, 56(9): 2742-2749.
- [4] Lu Q, Lu C, Li J, et al. Stiffness Value and Serum Biomarkers in Liver Fibrosis Staging: study in large surgical specimens in patients with chronic hepatitis B[J]. Radiology, 2016, 280(1): 290-299.
- [5] Kim SU, Kim BK, Park J, et al. Transient Elastography is Superior to FIB-4 in assessing the risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B[J]. Medicine, 2016, 95(20): e3434.
- [6] Silva RG, Schmillevitch J, Nascimento MF, et al. Acoustic radiation force impulse elastography and serum fibrosis markers in chronic hepatitis C[J]. Scandinavian J gastroenterol, 2014, 49(8): 986-992.
- [7] Scheuer PJ. Evaluation of liver biopsies in chronic hepatitis[J]. Orvosi hetilap, 1994, 135(42): 2309-2311.
- [8] 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.
- [9] 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, 2003, 38(2): 518-526.
- [10] Stasi C, Milani S. Non-invasive assessment of liver fibrosis: Between prediction/prevention of outcomes and cost-effectiveness[J]. World J gastroenterol, 2016, 22(4): 1711-1720.
- [11] Ophir J, Cespedes I, Ponnekanti H, et al. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues[J]. Ultrasonic imaging, 1991, 13(2): 111-134.
- [12] 巩海燕, 胡戩, 叶新华, 等. 实时组织弹性成像对肝纤维化的诊断效能分析[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2013, 33(1): 131-134.
- [13] 丰锦春, 李军, 徐丽红, 等. 实时组织弹性成像及血清学指标评估乙型肝炎患者肝纤维化程度及门静脉压力研究[J]. 中国全科医学, 2015, 18(30): 3753-3758.

(收稿日期: 2016-08-19 修回日期: 2016-11-05)