

- tion of hyperthyroidism[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2013,26(11/12):1171-1174.
- [6] DE LEO S, LEE S Y, BRAVERMAN L E. Hyperthyroidism[J]. Lancet, 2016, 388(10047):906-918.
- [7] 陈自棉. 儿童甲状腺功能亢进症临床分析[J]. 国际医药卫生导报, 2004, 10(18):69-71.
- [8] 王戔, 冯烈. 甲状腺疾病与尿酸关系的研究进展[J]. 广东医学, 2015, 36(6):971-973.
- [9] LI N, ZHANG S, LI W Q, et al. Prevalence of hyperuricemia and its related risk factors among preschool children from China[J]. Sci Rep, 2017, 7(1):9448.
- [10] 李明秀, 潘良明, 简树才, 等. 甲状腺功能亢进患者甲状腺激素水平与血尿酸代谢关系分析[J]. 现代医药卫生, 2014, 30(6):832-833.
- [11] 黄群, 杨香玖, 黄延玲. 甲状腺功能亢进症患者血清尿酸水平变化的临床分析[J]. 临床内科杂志, 2007, 24(8):552-553.
- [12] 李文郎, 陈爱华, 黄国清. 甲亢患者血清尿酸及血脂水平变化的分析[J]. 中国现代医生, 2009, 47(10):116-117.
- [13] 尹树慧, 赵文龙, 曹海霞. 甲状腺功能亢进患者血尿酸水平与甲状腺激素水平的相关性分析[J]. 实用检验医师杂志, 2017, 9(1):28-30.
- (收稿日期:2018-07-21 修回日期:2018-10-21)
- 临床探讨 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2019. 04. 028

自贡地区 7 项肝纤维化血清学模型参考区间的建立^{*}

余建洪¹, 殷明刚¹, 阴 益¹, 刘 钰²

(1. 四川省自贡市第一人民医院检验科 643000; 2. 成都中医药大学检验系, 成都 610075)

摘要:目的 建立自贡地区表观健康人群红细胞分布宽度/血小板比率(RPR)、纤维化 4-指数(FIB-4)、天门冬氨酸氨基转移酶/血小板比率(APRI)、 γ -谷氨酰转肽酶/血小板比率(GPR)、天门冬氨酸氨基转移酶/丙氨酸氨基转移酶比率(AAR)、APRG 指数(APRG)和 S 指数(S)的参考区间。方法 分别采用希森美康 XN-1000 全自动血液分析仪和日立 7600-020 全自动生化分析仪检测 4 038 例表观健康的体检者血常规和肝功能指标, 计算得到 RPR、FIB-4、APRI、GPR、AAR、APRG 及 S。根据性别及年龄对数据进行分层, 计算出参考区间。结果 RPR、APRI、GPR、AAR、APRG 和 S 水平与性别及年龄均无关, 其参考区间分别为 0.000~0.641、0.064~0.639、0.032~0.585、0.063~5.083、0.012~0.868 和 0.016~0.271, 而 FIB-4 与性别无关, 但与年龄相关, ≤ 40 岁、 > 60 岁及 $> 40 \sim 60$ 岁的 FIB-4 的参考区间分别为 0.015~0.046、0.004~0.090 和 0.029~0.074。结论 该地区 RPR、APRI、GPR、AAR、APRG 和 S 的参考区间可供临床医生和其他实验室参考。

关键词:参考区间; 肝纤维化; 纤维化指数; 自贡

中图分类号:R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)04-0528-03

肝硬化是我国重大的公共卫生问题之一, 组织活检是其诊断的“金标准”, 但组织活检为有创检查, 具有一定风险。近年来, 各种非创诊断技术发展迅速^[1], 其中多项血清学模型被用于肝纤维化的诊断与评估^[2-4], 各种模型有效运用的基础是正确的参考区间, 但目前缺乏相关报道。因此, 建立自贡地区肝纤维化血清学模型的参考区间具有重要临床意义, 笔者进行了相关研究, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取自贡市第一人民医院 2017 年 1—12 月表观健康的体检者。所有体检者均被告知调查目的并签订知情同意书, 然后进行问卷调查、体格检查、胸片、彩超、心电图等辅助检查, 以及实验室相关项目检查。纳入标准: 18~79 岁成年人。排除标准: 采用文献[5]中 20 岁以上人群的排除标准。根据纳入及排除标准, 最终筛选出 4 038 例表观健康的体检者, 其中男 2 092 例, 女 1 946 例。年龄分布特

点: ≤ 30 岁、 $> 30 \sim 40$ 岁、 $> 40 \sim 50$ 岁、 $> 50 \sim 60$ 岁及 > 60 岁的男/女健康体检人数分别为 328/320、428/380、712/716、460/394、164/136 例。

1.2 方法

1.2.1 标本采集、前处理及检测 所有体检者采血前 3 d 正常饮食、活动, 空腹 8~12 h, 清晨坐位采集静脉血 2 管, 分别为紫色真空采血管(抗凝剂: 乙二胺四乙酸二钾)2 mL 和黄色真空采血管(添加剂: 分离胶和促凝剂)3 mL。紫色真空采血管采血后需轻轻颠倒混匀 8 次, 采用希森美康 XN-1000 全自动血液分析仪(检测模式: CBC+DIFF+RET)自动上机, 于 2 h 内检测完毕; 黄色真空采血管采血后 1 h 内在低温离心机(RCF: $1\ 000 \times g$)离心 10 min 分离血清, 采用日立 7600-020 全自动生化分析仪检测肝功能, 包括血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、清蛋白(ALB)、球蛋白(GLO)、 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)和碱性磷酸酶(ALP), 于 4 h 内检测完毕。

* 基金项目: 四川省卫生和计划生育委员会课题(17PJ526)。

1.2.2 质量控制 内部质量控制采用每日质量控制,质量控制通过后再进行检测,所有项目的每月变异系数水平均低于行业标准(WS/T 406:2012《临床血液学检验常规项目分析质量要求》及 WS/T 403:2012《临床生物化学检验常规项目分析质量指标》);外部质量控制为每年参加原国家及四川省卫生和计划生育委员会临检中心室间质评,成绩均合格。

1.2.3 数据处理和 S 指数(S) 运用电子表格文档 Excel 2007 将血常规中血小板计数(PLT)、红细胞分布宽度(RDW-SD)及肝功能中的 ALT、AST、ALB、GLO、GGT、ALP 输入,通过计算获得 7 项肝纤维化模型结果,计算公式如下:红细胞分布宽度/血小板比率(RPR)=RDW-SD/PLT、纤维化 4-指数(FIB-4)=(年龄×AST)/(PLT×ALT²)^[3]、天门冬氨酸氨基转移酶/血小板比率(APRI)=AST/PLT、γ-谷氨酰转肽酶/血小板比率(GPR)=GGT/PLT、天门冬氨酸氨基转移酶/丙氨酸氨基转移酶比率(AAR)=AST/ALT、APRG 指数(APRG)=1/(1+e^(-6.091+ALP×0.015-PLT×0.01+RDW-SD×0.118+GLO×0.081))^[6]、S=1 000×GGT/(PLT×ALB²)。

1.3 统计学处理 采用 Dixon 方法对数据进行离群值剔除^[7],采用 SPSS19.0 软件对数据进行分析。采用非参数检验 Kolmogorov-Smirnov 对数据进行正态性检验。正态分布资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,参考区间为 $\bar{x} \pm 1.96s$,性别及年龄组间比较分别采用独立样本 *t* 检验和单因素方差分析;非正态分布资料以 $M(P_{25}, P_{75})$

表示,参考区间为 $P_{25} \sim P_{75}$,性别及年龄组间比较分别采用非参数检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同性别间 RPR、FIB-4、APRI、GPR、AAR、APRG 及 S 水平比较 分别对不同性别 RPR、FIB-4、APRI、GPR、AAR、APRG 及 S 进行正态性检验,仅男性 APRG 呈正态分布($P > 0.05$),采用非参数 Mann-Whitney *U* 检验对两组 7 项肝纤维化模型水平进行检验,结果显示:不同性别间 RPR、FIB-4、APRI、GPR、AAR、APRG 及 S 水平均差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 不同年龄间 RPR、FIB-4、APRI、GPR、AAR、APRG 及 S 水平比较 分别对不同年龄组 RPR、FIB-4、APRI、GPR、AAR、APRG 及 S 进行正态性检验,仅 ≤ 30 、 $> 30 \sim 40$ 、 $> 40 \sim 50$ 、 $> 50 \sim 60$ 、 > 60 岁组的 APRG 及 > 60 岁组的 RPR、AAR 呈正态分布($P > 0.05$),采用方差分析对不同年龄组间 APRG 进行检验,采用非参数 Kruskal-Wallis *H* 检验对不同年龄组间 RPR、FIB-4、APRI、GPR、AAR、S 进行检验,结果显示:不同年龄组间仅 FIB-4 水平差异有统计学意义($P < 0.05$),其中通过合并相应年龄组、两两比较发现, ≤ 40 岁、 $> 40 \sim 60$ 岁和 > 60 岁组 FIB-4 水平差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 不同性别间 RPR、FIB-4、APRI、GPR、AAR、APRG 及 S 水平比较

项目	<i>n</i>	RPR	FIB-4	APRI	GPR	AAR	APRG	S
		$[M(P_{25}, P_{75})]$	$[M(P_{25}, P_{75})]$	$[M(P_{25}, P_{75})]$	$[M(P_{25}, P_{75})]$	$[M(P_{25}, P_{75})]$	$[M(P_{25}, P_{75})$ 或 $\bar{x} \pm s]$	$[M(P_{25}, P_{75})]$
男	2 092	0.265[0.207,0.331]	0.014[0.008,0.025]	0.138[0.107,0.202]	0.103[0.060,0.227]	1.129[0.907,1.376]	0.528±0.208	0.049[0.028,0.107]
女	1 946	0.261[0.205,0.322]	0.014[0.007,0.024]	0.133[0.105,0.196]	0.098[0.057,0.195]	1.152[0.906,1.397]	0.509[0.354,0.678]	0.043[0.028,0.091]

表 2 不同年龄组 RPR、FIB-4、APRI、GPR、AAR、APRG 及 S 水平比较

年龄(岁)	<i>n</i>	RPR	FIB-4	APRI	GPR	AAR	APRG	S
		$[M(P_{25}, P_{75})$ 或 $\bar{x} \pm s]$	$[M(P_{25}, P_{75})]$	$[M(P_{25}, P_{75})]$	$[M(P_{25}, P_{75})]$	$[M(P_{25}, P_{75})$ 或 $\bar{x} \pm s]$	$(\bar{x} \pm s)$	$[M(P_{25}, P_{75})]$
≤ 30	648	0.259[0.197,0.322]	0.076[0.004,0.165]	0.141[0.105,0.209]	0.010[0.059,0.198]	1.129[0.882,1.439]	0.509±0.209	0.045[0.028,0.090]
$> 30 \sim 40$	808	0.266[0.193,0.327]	0.011[0.006,0.020]	0.146[0.105,0.200]	0.118[0.058,0.226]	1.150[0.907,1.376]	0.516±0.206	0.057[0.028,0.104]
$> 40 \sim 50$	1 428	0.262[0.209,0.328]	0.015[0.009,0.025]	0.132[0.108,0.190]	0.103[0.059,0.221]	1.150[0.914,1.384]	0.517±0.204	0.048[0.028,0.098]
$> 50 \sim 60$	854	0.266[0.215,0.331]	0.017[0.010,0.028]	0.133[0.106,0.201]	0.090[0.055,0.197]	1.129[0.906,1.397]	0.537±0.200	0.041[0.027,0.095]
> 60	300	0.303±0.167	0.020[0.013,0.034]	0.129[0.105,0.208]	0.100[0.063,0.261]	1.172±0.322	0.531±0.215	0.054[0.030,0.127]
<i>P</i>		0.805	0.000	0.914	0.821	0.996	0.058	0.769

2.3 外周血 RPR、FIB-4、APRI、GPR、AAR、APRG 及 S 参考区间 RPR、APRI、GPR、AAR、APRG 及 S 水平无性别及年龄组差异,其参考区间分别为 0.000~0.641、0.064~0.639、0.032~0.585、0.063~5.083、0.012~0.868 及 0.016~0.271。而 FIB-4 在 ≤ 40 岁、 $> 40 \sim 60$ 岁和 > 60 岁年龄组间差异有统计学意义($P < 0.05$),其参考区间分别为

0.015~0.046、0.029~0.074 和 0.004~0.090。

3 讨 论

流行病学大数据平台数据显示,我国乙型肝炎发病率总体稳定,在西北地区呈现高-高聚集现象^[7-8]。乙型肝炎病毒(HBV)感染是导致肝硬化最重要的危险因素^[9],对肝硬化诊断的无创血清学模型成为近年来研究的热点。本文对 4 038 例表观健康的体检人群

进行了系统研究,建立了本地区 7 项肝纤维化血清学模型(RPR、FIB-4、APRI、GPR、AAR、APRG 和 S)的正常参考区间。

本研究的 7 项肝纤维化血清学模型是通过外周血 PLT、RDW-SD 和肝功能 ALT、AST、ALB、GLO、GGT、ALP 及年龄通过计算获得,其中 RPR 对肝纤维化的预测具有较高准确性,能降低乙型肝炎患者的肝活检需求^[10],其参考区间与性别及年龄无关,符合行业标准“WS/T 405:2012《血细胞分析参考区间》”关于红细胞大小及 PLT 无性别、年龄差异的特点,其参考区间为 0.000~0.641。本地区表观健康人群 FIB-4 水平与性别无关,随年龄的增长呈现增长趋势,与文献[11]报道相似。年龄是慢性乙型肝炎纤维化进展的危险因素^[12],未接受抗病毒治疗的乙型肝炎患者的 FIB-4 水平会随时间延长而明显增高^[13]。而 APRI、GPR、AAR、APRG 和 S 水平与性别、年龄均无相关性,其参考区间分别为 0.064~0.6339、0.032~0.585、0.063~5.083、0.012~0.868 和 0.016~0.271。有研究报道,在乙型肝炎患者肝纤维化诊断方面,APRG 比 RPR、APRI、GPR 和 FIB 更准确^[6],在高病毒载量乙型肝炎患者的肝纤维化识别方面,APRI 较 AAR 和 FIB-4 更佳,而 AAR 和 FIB-4 对低病毒载量患者更具优势^[14]。在乙型肝炎病毒 e 抗原阳性的乙型肝炎患者中,GPR 在识别肝纤维化方面明显优于 APRI^[15];S 对预测轻型慢性乙型肝炎患者有无肝纤维化具有较高价值^[16]。

综上所述,血常规和肝功能是应用最为广泛且价廉的检测项目,根据血常规中常见指标计算获得的无创肝纤维化模型,如 RPR、FIB-4、APRI、GPR、AAR、APRG 及 S 对各种原因引起的肝纤维化判断具有重要价值。本文严格按照美国临床和实验室标准化协会 C28-A3 文件建立的本地区 7 项肝纤维化模型的参考区间可供本地区临床医生或其他实验室参考,但仍建议各地区应基于当地健康人群建立自己的参考区间。

参考文献

- [1] 冯周亮.乙型肝炎病毒相关肝硬化的临床诊断评估和抗病毒治疗的综合管理[J].中华消化杂志,2014,30(2):138-148.
- [2] LEE H W,KANG W,KIM B K,et al. Red cell volume distribution width-to-platelet ratio in assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B[J]. Liver International,2016,36(1):24-30.
- [3] 丁予昀,王海军,廖昭平,等. RPR 在乙型肝炎性肝纤维化

诊断和预测严重程度中应用价值的评价[J]. 中华检验医学杂志,2017,40(7):532-534.

- [4] WANG H W,PENG C Y,LAI H C,et al. New noninvasive index for predicting liver fibrosis in Asian patients with chronic viral hepatitis[J]. Sci Rep,2017,7(1):3259-3266.
- [5] 殷明刚,余建洪. 自贡地区血清肾功能检验项目参考区间的建立及分析[J]. 四川医学,2016,37(3):277-280.
- [6] WANG J,YAN X M,YANG Y E,et al. A novel predictive model using routinely clinical parameters to predict liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B[J]. Oncotarget,2017,8(35):59257-59267.
- [7] 郭晓俊,朱岭峰,徐翀,等. 传统统计法与稳健统计法评价医学检验实验室能力验证结果比较[J]. 检验医学,2017,32(5):435-439.
- [8] 王祖煜,刘熠赫,张芮,等. 2004—2013 年中国乙型病毒性肝炎的流行病学特征研究[J]. 中国全科医学,2017,20(23):2879-2883.
- [9] 姜洁,戴生龙,徐建芳,等. 江苏省传染病综合防治示范区乙型肝炎、肝硬化及肝癌的死亡趋势和疾病负担分析[J]. 江苏预防医学,2016,27(6):644-650.
- [10] CHEN B D,YE B,ZHANG J,et al. RDW to platelet ratio:a novel noninvasive index for predicting hepatic fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B[J]. PLoS One,2013,8(7):e68780.
- [11] MCPHERSON S,HARDY T,DUFOUR J F,et al. Age as a confounding factor for the accurate Non-Invasive diagnosis of advanced NAFLD fibrosis[J]. Am J Gastroenterol,2017,112(5):740-751.
- [12] 阎道博,哈利达·夏尔甫哈孜,冯涓,等. 酒精及代谢性因素对慢性乙型肝炎患者肝纤维化的作用[J]. 世界华人消化杂志,2013,21(8):694-699.
- [13] LI J,GORDON S C,RUPP L B,et al. Long-term progression of viral load and serum markers of fibrosis among treated and untreated patients with chronic hepatitis B[J]. J Gastroenterol Hepatol,2017,32(6):1250-1257.
- [14] SANAI F M,FARAH T,ALBELADI K,et al. Diminished accuracy of biomarkers of fibrosis in low replicative chronic hepatitis B[J]. BMC Gastroenterol,2017,17(1):101-104.
- [15] HUANG R,WANG G Y,TIAN C,et al. Gamma-glutamyl-transpeptidase to platelet ratio is not superior to APRI, FIB-4 and RPR for diagnosing liver fibrosis in CHB patients in China[J]. Sci Rep,2017,7(1):8543.
- [16] 宋诗雅,朱肖鸿. S 指数评价轻型慢乙肝肝纤维化程度的诊断价值分析[J]. 浙江中医药大学学报,2015,39(3):199-201.

(收稿日期:2018-06-26 修回日期:2018-09-13)