

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.05.019

肝硬化伴上消化道出血患者外周血 APRI 的表达水平及临床意义

张小晴, 石秀芳[△]

安徽省亳州市人民医院检验中心, 安徽亳州 236800

摘要:目的 探讨肝硬化并发上消化道出血患者外周血天门冬氨酸氨基转移酶(AST)和外周血血小板(PLT)比率指数(APRI)的表达水平及临床意义。方法 选取该院在2018年12月至2021年11月收治的肝硬化患者89例作为研究对象,按照是否并发上消化道出血分为出血组(44例)和非出血组(45例)。检测并比较两组患者外周血凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原(FIB)、清蛋白-胆红素(ALBI)及APRI水平,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析APRI及FIB对肝硬化患者并发上消化道出血的预测价值。比较出血组不同临床资料患者的外周血APRI表达水平。结果 出血组外周血APRI表达水平高于非出血组,而FIB水平低于非出血组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。ROC曲线分析结果显示,APRI预测肝硬化患者并发上消化道出血的曲线下面积(AUC)为0.714,灵敏度和特异度分别为71.1%和75.0%。出血组肝功能不同Child-Pugh分级患者APRI表达水平表现为A级患者<B级患者<C级患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$);出血组的APRI表达水平表现为重度患者>中度患者>轻度患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$);出血组6个月内死亡患者的APRI表达水平高于存活患者($P < 0.05$)。结论 肝硬化并发上消化道出血患者的外周血APRI表达水平明显升高,具有一定的预测价值,且外周血APRI表达水平与病情严重程度及预后有关,是潜在的疾病标志物。

关键词:天门冬氨酸氨基转移酶和外周血血小板比率指数; 肝硬化; 上消化道出血; 临床意义; 表达水平

中图法分类号:R575.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)05-0667-04

Expression level and clinical significance of APRI in peripheral blood of patients
with liver cirrhosis with upper gastrointestinal bleeding

ZHANG Xiaoqing, SHI Xiufang[△]

Laboratory Center, Bozhou People's Hospital, Bozhou, Anhui 236800, China

Abstract: **Objective** To investigate the expression levels and clinical significance of peripheral blood aspartate aminotransferase (AST) and the peripheral blood platelet (PLT) ratio index (APRI) in patients with liver cirrhosis complicated by upper gastrointestinal bleeding. **Methods** A total of 89 patients with liver cirrhosis admitted to this hospital from December 2018 to November 2021 were selected as the research objects. According to whether they were complicated with upper gastrointestinal bleeding, they were divided into bleeding group (44 cases) and non-bleeding group (45 cases). The levels of prothrombin time (PT), fibrinogen (FIB), albumin-bilirubin (ALBI) and APRI in peripheral blood of the two groups were detected and compared. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the predictive value of APRI and FIB for upper gastrointestinal bleeding in patients with liver cirrhosis. The expression levels of APRI in peripheral blood of patients with different clinical data in the bleeding group were compared. **Results** The expression level of APRI in the bleeding group was higher than that in the non-bleeding group, while the level of FIB was lower than that in the non-bleeding group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of APRI in predicting upper gastrointestinal bleeding in patients with liver cirrhosis was 0.714, and the sensitivity and specificity were 71.1% and 75.0%, respectively. The Child-Pugh grading APRI expression level of liver function in different patients of bleeding group was as follows: grade A patients < grade B patients < grade C patients, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). In the bleeding group. The expression level of APRI in the bleeding group was severe patients > moderate patients > mild patients, with statistical significance ($P < 0.05$). In the bleeding group, the expression level of APRI in patients who died within 6 months was higher than that in patients who survived ($P < 0.05$). **Conclusion** The expression level of APRI in peripheral blood of patients with liver cirrhosis complicated with upper gastrointestinal bleeding is significantly increased, which has certain predictive value. The expression of APRI in peripheral blood is related to the severity and prognosis of the disease, which is a potential disease marker.

Key words: aminotransferase and platelet ratio index; liver cirrhosis; upper gastrointe-stinal bleeding; clinical significance; expression level

肝硬化是常见的慢性肝脏疾病,其病因众多,我国以乙型病毒性肝炎肝硬化最为常见^[1]。由于肝脏代偿功能较强且神经分布较少,在肝硬化早期一般不会出现疼痛等临床症状,在晚期则出现肝功能损害和门静脉高压等肝功能失代偿表现^[2]。上消化道出血是肝硬化严重的并发症,不少患者都是以该症状入院,肝硬化伴上消化道出血的治疗棘手,病死率高,故寻找与该病诊断与预后评估有关的指标对改善个体的疗效和预后均有重要意义,这也是临床研究的热点^[3-5]。有研究证实,外周血的一些指标具有简单、方便、无创等特点,且在肝硬化的预测中有着重要作用。天门冬氨酸氨基转移酶(AST)和外周血血小板(PLT)比率指数(APRI)是评估肝脏疾病严重程度的重要指标^[6-8],但关于 APRI 在肝硬化并发上消化道出血患者的研究较少。对此,本研究探讨了肝硬化上消化道出血患者外周血 APRI 表达水平及其对预后的预测价值,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 12 月至 2021 年 11 月本院收治的 89 例肝硬化患者,按照是否并发上消化道出血分为出血组(44 例)和非出血组(45 例)。出血组男 30 例,女 14 例;平均年龄(56.18±11.25)岁。非出血组男 33 例,女 12 例;平均年龄(58.04±13.07)岁。两组性别及年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。纳入标准:(1)符合《肝硬化诊治指南》^[9]中的诊断标准;(2)年龄≥18 岁;(3)临床资料完整可靠。排除标准:(1)既往合并白血病、自身免疫性溶血性贫血、再生障碍性贫血、血友病等血液系统出凝血障碍性疾病;(2)近 1 个月内服用过抗凝药物或抗血小板药物;(3)合并肾衰竭、其他系统恶性肿瘤或急性感染性疾病。

1.2 方法

1.2.1 检测方法 采集患者 9 mL 清晨空腹静脉血分为 3 管。第 1 管:取 2 mL 静脉血采用乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝,在 30 min 内在希森美康 Sysmex-9000 全自动血液分析仪上检测血红蛋白(Hb)、PLT 水平,试剂、校准品及质控品均为原装配套;第 2 管:取 2 mL 静脉血采用枸橼酸钠抗凝,以 3 500 r/min 离心 10 min 后取上清液,在 2 h 内分别采用 Clauss 法和仪器法在思塔高 Stago STA Compact Max 全自动血凝分析仪上检测纤维蛋白原(FIB)水平、凝血酶原时间(PT),试剂、校准品及质控品均为原装配套;第 3 管:取 5 mL 静脉血促凝,以 3 500 r/min 离心 10 min 后取上清液,采用贝克曼库尔特 Beckman AU5800 全自动生化分析仪检测 AST、总胆红素(TBIL)和清蛋白(ALB)水平,试剂、校准品及质控品均为原装配套。检测所有研究对象的各项指标时,严格按照说明书操作并执行实验室全程质量控制标准。

1.2.2 收集资料 收集患者的肝功能 Child-Pugh 分级、上消化道出血的严重程度、出血后 6 个月内的生存状况。(1)肝功能 Child-Pugh 分级。包括腹水、血清 TBIL、ALB 水平、PT、肝性脑病 5 个条目,总分为 5~15 分,评分越高提示肝功能越差,可分为 A 级(5~<7 分)、B 级(7~<10 分)、C 级(10~15 分)^[10]。(2)上消化道出血的严重程度。包括轻度(失血量<500 mL,Hb 水平、血压、心率基本正常,仅头晕)、中度(失血量为 500~1 000 mL,Hb 为 60~90 g/L,血压下降,心率为 100~120 次/分,有晕厥、口渴等症状)、重度(失血量>1 000 mL,Hb<60 g/L,心率>120 次/分,血压明显下降,有四肢发冷、意识模糊等症状)^[5]。(3)出血后 6 个月内的生存状况。包括存活和死亡 2 种情况。

1.2.3 指标计算 $APRI=[AST/AST \text{ 的正常值上限(ULN)}]\times 100/PLT^{[11]}$,本研究 AST 的 ULN 为 40 IU/L。 $ALB-TBIL (ALBI)=0.66\times lgTBIL-0.085\times ALB^{[12]}$,AST 的计算单位为 U/L,PLT 的计算单位为 $10^9/L$,TBIL 的计算单位为 $\mu mol/L$,ALB 的计算单位为 g/L。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 25.0 统计软件分析数据。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25},P_{75})$ 表示,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验,多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验,采用 Nemenyi 法做进一步两两比较。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 APRI 及 FIB 对肝硬化患者并发上消化道出血的预测价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者的 PT、FIB、ALBI 及 APRI 表达水平比较 出血组外周血 APRI 表达水平高于非出血组,而 FIB 水平低于非出血组,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组 PT、ALBI 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.2 APRI 及 FIB 对肝硬化患者并发上消化道出血的预测价值 ROC 曲线分析结果显示,APRI、FIB 单项预测肝硬化患者并发上消化道出血的曲线下面积(AUC)分别为 0.714(95%CI:0.609~0.819)、0.682(95%CI:0.571~0.794),2 项指标联合预测肝硬化患者并发上消化道出血 AUC 为 0.757(95%CI:0.657~0.857),见图 1、表 2。

2.3 出血组不同临床资料患者的外周血 APRI 表达水平比较 出血组不同肝功能 Child-Pugh 分级、出血严重程度患者的外周血 APRI 表达水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。出血组肝功能 Child-Pugh 分级为 A 级患者的 APRI 表达水平低于 B 级和 C 级患者,且 B 级患者的 APRI 表达水平低于 C 级,差异

均有统计学意义($P<0.05$);出血组重度出血患者的 APRI 表达水平高于轻度和中度患者,且中度患者高于轻度患者,差异均有统计学意义($P<0.05$);出血组

6 个月内死亡患者的 APRI 表达水平高于存活患者($P<0.05$),见表 3。

表 1 两组患者的 PT、FIB、ALBI 及 APRI 表达水平比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25},P_{75})$]

组别	<i>n</i>	PT(s)	FIB(g/L)	ALBI	APRI
出血组	44	18.81±3.40	1.74(1.37,2.11)	-0.43 (-0.75,0.09)	2.72(1.65,4.51)
非出血组	45	17.56±4.16	2.45(1.55,3.03)	-0.16 (-0.97,0.34)	1.69(0.79,2.76)
<i>t/Z</i>		1.548	-2.963	-0.796	3.479
<i>P</i>		0.125	0.003	0.426	0.001

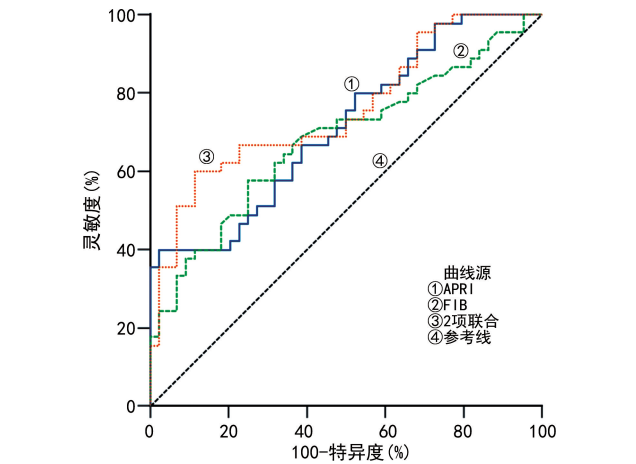


图 1 APRI 及 FIB 预测肝硬化患者并发上消化道出血的 ROC 曲线

表 2 APRI 及 FIB 对肝硬化患者并发上消化道出血的预测价值

指标	AUC	95%CI	约登指数	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)
FIB	0.682	0.571~0.794	0.328	1.955 g/L	55.60	75.00
APRI	0.714	0.609~0.819	0.377	1.347	71.10	75.00
2 项联合	0.757	0.657~0.857	0.486	0.603	66.70	61.40

表 3 出血组不同临床资料患者的外周血 APRI 表达水平比较[$M(P_{25},P_{75})$]

临床参数	<i>n</i>	APRI	<i>H/Z</i>	<i>P</i>
性别			-0.554	0.579
男	30	2.38(1.59,4.44)		
女	14	2.93(1.97,5.06)		
年龄(岁)			-0.538	0.590
18~65	35	2.66(1.68,3.79)		
>65	9	4.41(1.60,5.25)		
肝功能 Child-Pugh 分级			13.990	0.001
A 级	19	1.81(1.50,2.87)		
B 级	15	2.78(1.64,4.74) ^a		
C 级	10	7.33(3.16,12.33) ^{ab}		
出血严重程度			6.219	0.045

续表 3 出血组不同临床资料患者的外周血 APRI 表达水平比较[$M(P_{25},P_{75})$]

临床参数	<i>n</i>	APRI	<i>H/Z</i>	<i>P</i>
轻度	12	1.93(1.56,2.69)		
中度	18	3.01(1.71,4.40) ^c		
重度	14	3.73(2.65,11.10) ^{cd}		
出血后 6 个月内的生存状况			-2.459	0.014
存活	35	2.29(1.56,3.79)		
死亡	9	4.54(3.08,9.99)		

注:与肝功能 Child-Pugh 分级为 A 级的患者比较,^a $P<0.05$;与肝功能 Child-Pugh 分级为 B 级的患者比较,^b $P<0.05$;与出血严重程度为轻度的患者比较,^c $P<0.05$;与出血严重程度为中度的患者比较,^d $P<0.05$ 。

3 讨 论

上消化道出血是肝硬化患者病程中最常见、最凶险的并发症,其发生的主要原因为随着肝硬化程度加重,门静脉血液不能顺利流过,引起门静脉高压,导致大量门静脉血液需要通过胃底静脉等其他分支进入人体循环,这些静脉比较细小,易出现曲张,严重时可发生破裂出血,造成危及生命的严重不良事件^[13-15]。因此,对肝硬化并发上消化道出血的预测、早期诊断、治疗及预后分析一直是临床关注的焦点。

ALBI 源于 TBIL 和 ALB,这二者分别是反映肝脏代谢与合成功能的血清标志物。ALBI 是最新提出的一种“肝功能”指数,用于评估肝细胞癌患者的预后^[16]。有研究表明,ALBI 在所有类型和分期的慢性肝病患者中都具有较高的预测价值,能够灵敏地反映出慢性肝病患者的肝损伤程度^[17-18]。本研究结果显示,出血组和非出血组的 ALBI 表达水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),其可能预示着 ALBI 表达水平在肝硬化并发上消化道出血的预测方面并未显示优势,与既往研究结果不符,可能是由于本研究纳入的样本有限,还需进一步探索。TOYODA 等^[18]也提出虽然一些报道表明 ALBI 对肝功能与临床状况存在一定影响,但必须承认的是,ALBI 对肝功能的特异性尚未得到明确证明。

APRI 是一个新型的评价肝脏疾病的指标,可用于预测肝纤维化和肝硬化的病变程度^[19-21],但在肝硬化并发消化道出血中少有研究,因此具有较高的研究

价值。APRI 表达水平升高从病理机制上来说,源于以下 2 个方面:(1)AST 源于肝细胞的线粒体,肝损伤导致肝细胞线粒体持续损伤引起 AST 水平明显升高。另外,肝纤维化的持续进展可降低 AST 的清除率,导致血清中 AST 水平升高。(2)随着肝纤维化的进展和门静脉压力的升高,脾大及脾亢导致 PLT 的聚集及破坏增加。同时,肝细胞损伤导致 PLT 生成素合成减少,因而生成的 PLT 减少^[22]。本研究结果显示,出血组 APRI 表达水平高于非出血组($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,APRI 预测肝硬化患者并发上消化道出血的 AUC 为 0.714,灵敏度和特异度分别为 71.1%和 75.0%,其预测效能较优。安宝燕等^[23]发现 APRI 表达水平与乙型病毒性肝炎后肝硬化患者食管胃静脉曲张(EGV)严重程度呈正比,而 EGV 是造成肝硬化上消化道出血的主要原因。因此定时检测 APRI 表达水平,能有效预测肝硬化并发上消化道出血。出血组肝功能不同 Child-Pugh 分级者 APRI 表达水平表现为 A 级患者<B 级患者<C 级患者,差异均有统计学意义($P<0.05$);出血组 APRI 表达水平表现为重度患者>中度患者>轻度患者,差异均有统计学意义($P<0.05$);出血组 6 个月内死亡患者的 APRI 表达水平高于存活患者($P<0.05$)。这些结果同样证实了 APRI 与肝硬化的病变程度呈正比,且证实 APRI 对肝硬化伴上消化道出血预后具有一定的预测价值。

综上所述,肝硬化并发上消化道出血患者的外周血 APRI 表达水平明显升高,具有一定的预测价值,且外周血 APRI 表达水平与病情严重程度及预后有关,是潜在的疾病标志物。值得引起注意的是:一方面,APRI 指标运用中有一个局限,即除了慢性肝炎和肝硬化外,所有可能导致 AST 水平升高的病理生理状态都会引起 APRI 假性高表达。另一方面,本研究的样本量相对较少,APRI 虽然在出血组和非出血组间及在上消化道出血严重程度和预后中表现出其他外周血指标没有的优势,但仍需要加大样本量继续进行深入研究。

参考文献

[1] 肖春桃,李贤秋,周贤.肝硬化门静脉血栓形成的危险因素分析[J].中国临床研究,2021,34(3):341-345.

[2] 殷悦,祁兴顺,杨永平.肝硬化患者营养状态的评估及管理[J].解放军医学杂志,2023,48(1):13-17.

[3] 李龙辉,王宇,高文广,等.肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血患者外周血单个核细胞中 TMEM16A 的表达水平及意义[J].国际消化病杂志,2021,41(3):183-186.

[4] 孙喜斌,张玉虹,左路广,等.红细胞分布宽度、miR-130a 与乙型肝炎肝硬化并发消化道出血及病情进展的关联性[J].国际检验医学杂志,2021,42(20):2462-2467.

[5] 谈理,杨洪光,郑波,等.肝硬化上消化道出血患者血清 miR-130a 表达情况及与病情严重程度和预后的相关性[J].临床误诊误治,2021,34(10):88-93.

[6] 朱琳,陈洋,杨青,等.超声弹性成像评估自身免疫性肝炎患者肝纤维化分期价值分析[J].实用肝脏病杂志,2023,

26(3):360-363.

[7] CHENG H C, YANG E H, WU C T, et al. HyPoalbuminemia is a predictor of mortality and rebleeding in peptic ulcer bleeding under proton pump inhibitor use[J]. J Formos Med Assoc, 2018, 117(4): 316-325.

[8] 金珊珊,张俞,黄秋萍,等.老年患者急性上消化道再出血风险预测模型的建立[J].中华危重病急救医学,2022,34(2):167-171.

[9] 中华医学会肝病学分会.肝硬化诊治指南[J].实用肝脏病杂志,2019,22(6):770-786.

[10] 董菁,段雅洁.老年肝硬化患者血清胆碱酯酶血清白蛋白和凝血酶原时间变化及其与 Child-Pugh 分级的关系[J].河北医学,2021,27(12):1962-1965.

[11] 左晨艳,孙连芹,刘澄,等.肝硬化患者 APRI 与门静脉压力的相关性分析[J].肝脏,2021,26(1):41-43.

[12] 孙梦园,向晓星. ALBI 评分对肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血患者预后的预测价值[J].临床肝胆病杂志,2021,37(3):590-595.

[13] 范红顺,熊志娇,马超,等.肝硬化患者并发上消化道出血的风险因素及预后因素分析[J].解放军预防医学杂志,2019,37(2):16-18.

[14] 依巴古力·艾拜都拉,胡利萍,张跃新,等.低分子肝素钙用于晚期肝硬化合并门静脉血栓的作用及对上消化道出血风险和预后的影响[J].中国药师,2019,22(3):496-498.

[15] 于大海,李金,罗艳虹,等.随机森林模型和决策树模型在肝硬化上消化道出血预后中的应用[J].中国卫生统计,2019,36(2):162-166.

[16] 雷婷,石秀芳,梁影. ALBI 评分在重症急性胰腺炎患者中的应用价值[J].检验医学与临床,2023,20(21):3172-3174.

[17] JOHNSON P J, BERHANE S, KAGEBAYASHI C, et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI grade[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(6): 550-558.

[18] TOYODA H, JOHNSON P J. The ALBI score: from liver function in patients with HCC to a general measure of liver function[J]. JHEP Rep, 2022, 4(10): 100557.

[19] YEN Y H, KUO F Y, KEE K M, et al. APRI and FIB-4 in the evaluation of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients stratified by AST level[J]. PLoS One, 2018, 13(6): e0199760.

[20] 林水荣,林浩钟,钱柏锋,等.肝纤维化评价指标预测肝癌患者肝切除术后肝功能衰竭[J].中山大学学报(医学科学版),2021,42(6):874-882.

[21] CATANZARO R, ALEO A, SCIUTO M, et al. FIB-4 and APRI scores for predicting severe liver fibrosis in chronic hepatitis HCV patients: a monocentric retrospective study [J]. Clin Exp Hepatol, 2021, 7(1): 111-116.

[22] 汝国栋,张纯宣,王垂芳,等. APRI 与 5-HT 水平对肝切除术后肝衰竭发生的预测价值和影响因素分析[J].肝脏,2022,27(4):426-430.

[23] 安宝燕,郭清,冯明洋,等. aMAP、APRI、FIB-4 及肝硬度评估乙型肝炎肝硬化患者食管胃静脉曲张程度的价值探讨[J].诊断学理论与实践,2023,22(2):141-146.