



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.12.014

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.12.014

· 论著摘要 ·

肝纤维化指标对 ALT 小于 2 倍正常值上限慢性乙型肝炎患者肝纤维化程度的诊断价值

施文娟 张妍 李彩东

[关键词] 肝纤维化指标; 慢性乙型肝炎; 肝纤维化; 诊断价值

[中图分类号] R575

[文献标识码] A

肝纤维化是各种慢性肝病进展至肝硬化过程的中间环节,其发生隐匿,大多数患者发展至肝纤维化甚至肝硬化时常无特异性症状^[1]。因此,及时发现进展期肝纤维化是慢性肝病管理的关键步骤^[2]。目前评价肝纤维化的金标准仍为肝脏穿刺组织学活检(简称肝活检),但因有创性、取样误差、观察者误差和不宜动态观察等原因,限制其在临床中的广泛应用^[3]。血清肝纤维化指标透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)、Ⅲ型前胶原氨基端肽(PⅢ NP)、Ⅳ型胶原(ⅣC)联合检测对肝纤维化具有一定的诊断价值,但对于 ALT < 2 倍正常值上限(2 × ULN)慢性乙型肝炎(CHB)患者是否具有诊断价值值得探讨。约登指数是一个基于受试者工作特征(ROC)曲线测试总体表现的总结指数,广泛应用于生物医学领域^[4]。本研究采用约登指数确定各肝纤维化指标的最佳截断值,探究肝纤维化指标对 ALT < 2 × ULN CHB 患者肝纤维化程度的诊断价值。

对象与方法

1. 对象:回顾性收集 2017 年 1 月 ~ 2019 年 5 月于我院住院的 CHB 患者 91 例,其中男 58 例,女 33 例,年龄 17 ~ 63 岁,平均年龄(36.0 ± 10.8)岁。纳入标准:(1)符合 2015 年中华医学会制定的《慢性乙型肝炎防治指南》中关于 CHB 的诊断标准^[5];(2)总胆红素(TBil)水平正常且 ALT < 2 × ULN;(3)BMI < 28 kg/m²;(4)HBV-DNA 检测结果阳性;(5)未接受过抗病毒及降酶药物治疗。排除标准:(1)酒精性肝病、非酒精性脂肪肝、药物性肝炎、重叠其他嗜肝病毒感染、自身免疫性肝病及肝硬化;(2)先天遗传性疾病。所有患者均签署知情同意书。

2. 方法:收集所有患者一般资料、实验室检查结果[WBC 计数、PLT 计数、ALT、AST、总胆红素(TBil)、白蛋白(ALB)、球蛋白(GLO)、乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)、HBV-DNA、肝纤维化指标(HA、LN、PⅢ NP、ⅣC)、乙型肝炎病毒血清学标志物(HBV-M)]及肝活检结果。以肝活检为金标准,将纤维化程度 ≥ S2 定义为显著纤维化,反之为无明显纤维化;将炎症分级 ≥ G2 定义为中度炎症,反之为轻度炎症。根据肝活检结果,按照炎症分级将

91 例患者分为轻度炎症组(< G2, 61 例)和中度炎症组(≥ G2, 30 例);按照纤维化程度又将其分为无明显纤维化组(< S2, 69 例)和明显纤维化组(≥ S2, 22 例)。肝纤维化指标正常值参考范围:HA < 100 ng/ml, LN < 50 ng/ml, PⅢ NP < 30 ng/ml, ⅣC < 30 ng/ml。ALT ULN 定义为 40 U/L。

3. 统计学处理:应用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 χ^2 与 Wilcoxon *W* 检验。计数资料以例和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 ROC 曲线评估肝纤维化指标对 CHB 患者显著肝纤维化程度的诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 各组患者一般资料比较:轻度炎症组 61 例患者中男 42 例,女 19 例,平均年龄(34.4 ± 10.1)岁;中度炎症组 30 例患者中男 16 例,女 14 例,平均年龄(38.5 ± 12.6)岁,两组患者性别及年龄比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。无明显纤维化组 69 例患者中男 45 例,女 24 例,平均年龄(35.4 ± 10.1)岁;明显纤维化组 22 例患者中男 13 例,女 9 例,平均年龄(37.7 ± 12.9)岁,两组患者性别及年龄比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2. 各组患者实验室检查结果比较:中度炎症组患者 ALT、AST、GLO 和 HBeAg 阳性率均显著高于轻度炎症组($P < 0.05$),见表 1。明显纤维化组患者 AST、GLO 和 HBeAg 阳性率显著高于无明显纤维化组,WBC 计数及 PLT 计数均低于无明显纤维化组($P < 0.05$),见表 2。各组其余指标比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

3. 无明显纤维化组与明显纤维化组患者肝纤维化指标水平比较:明显纤维化组患者 HA 及 ⅣC 水平均高于无明显纤维化组($P < 0.05$),而两组其余指标比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

4. 肝纤维化指标诊断显著肝纤维化的预测价值:ROC 曲线分析结果显示,HA、ⅣC 预测显著肝纤维化的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.674、0.660,约登指数取值 0.33、0.38 时,最佳截断值分别为 121.1 ng/ml、28.7 ng/ml,对应敏感度分别为 36.4%、72.7%,特异度分别为 96.9%、65.6%。见表 4。

基金项目:兰州市科技计划项目(2017-4-20)

作者单位:730046 甘肃省兰州市第二人民医院感染科(施文娟、张妍),肝病研究所(李彩东)

通讯作者:李彩东, E-mail: lzlicaidong@163.com

表 1 轻度炎症组与中度炎症组患者实验室检查结果比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	ALT (U/L)	AST (U/L)	TBil ($\mu\text{mol/L}$)	ALB (g/L)	GLO (g/L)	WBC 计数 ($\times 10^9/\text{L}$)	PLT 计数 ($\times 10^9/\text{L}$)	HBeAg 阳性 [例, (%)]	HBV DNA (IU/ml)
轻度 炎症组	61	33.0 (22.0,49.0)	23.0 (21.0,31.0)	13.00 (9.30,15.85)	42.80 (40.00,44.65)	24.00 (21.85,27.30)	5.26 (4.60,6.32)	169.0 (149.0,205.0)	29 (47.5)	1.16×10^4 ($1.10 \times 10^3, 1.03 \times 10^8$)
中度 炎症组	30	42.5 (30.0,65.0)	32.5 (25.8,43.0)	12.80 (9.38,15.00)	42.15 (39.58,44.23)	27.90 (23.90,30.08)	4.98 (4.23,6.40)	168.0 (131.0,216.8)	23 (76.7)	1.06×10^8 ($3.16 \times 10^3, 2.57 \times 10^8$)
Z/ χ^2 值		2.095	3.927	0.046	1.068	2.900	1.009	0.481	10.972	1.908
P 值		0.036	<0.001	0.963	0.285	0.004	0.313	0.630	0.001	0.056

表 2 无明显纤维化组与明显纤维化组患者实验室检查结果比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

分组	例数	ALT (U/L)	AST (U/L)	TBil ($\mu\text{mol/L}$)	ALB (g/L)	GLO (g/L)	WBC 计数 ($\times 10^9/\text{L}$)	PLT 计数 ($\times 10^9/\text{L}$)	HBeAg 阳性 [例, (%)]	HBV DNA (IU/ml)
无明显 纤维化组	69	33.0 (24.5,49.5)	24.0 (21.5,32.5)	13.00 (9.70,15.65)	42.70 (39.75,44.60)	24.00 (22.05,28.20)	5.26 (4.65,6.35)	171.0 (150.5,217.5)	33 (47.8)	1.94×10^4 ($1.10 \times 10^3, 1.56 \times 10^8$)
明显 纤维化组	22	47.0 (27.3,65.0)	33.5 (27.3,43.3)	12.95 (8.98,15.73)	42.25 (40.20,44.15)	27.90 (25.75,31.08)	4.98 (3.87,6.31)	158.5 (121.0,194.5)	19 (86.4)	1.06×10^7 ($1.99 \times 10^5, 2.57 \times 10^8$)
Z/ χ^2 值		1.335	2.933	0.185	0.362	3.064	2.544	2.231	10.116	1.729
P 值		0.182	0.003	0.853	0.718	0.002	0.011	0.026	0.001	0.084

表 3 无明显纤维化组与明显纤维化组患者肝纤维化指标水平比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	HA (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)	LN (ng/ml)	PⅢ NP (ng/ml)	ⅣC (ng/ml)
无明显 纤维化组	69	70.14 \pm 23.83 (10.49,82.13)	18.09 (18.84,76.38)	23.49 (20.03,50.07)	23.99
明显 纤维化组	22	100.98 \pm 52.26 (12.23,90.58)	48.98 (20.00,83.34)	51.91 (21.79,68.77)	44.73
t/Z 值		2.674	1.351	0.995	2.227
P 值		0.013	0.177	0.320	0.026

表 4 肝纤维化指标诊断显著肝纤维化的预测价值

肝纤维 化指标	AUC	P 值	95% CI	约登 指数	最佳 截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)
HA	0.674	0.016	0.530~0.818	0.33	121.1 ng/ml	36.4	96.9
LN	0.597	0.177	0.458~0.730	0.29	27.5 ng/ml	68.2	60.9
PⅢ NP	0.571	0.320	0.424~0.719	0.25	29.9 ng/ml	59.1	65.6
ⅣC	0.660	0.026	0.519~0.801	0.38	28.7 ng/ml	72.7	65.6

讨 论

肝纤维化是 CHB 向肝硬化、肝细胞癌发展的重要阶段,及时准确地评估肝纤维化程度,对慢性 HBV 感染患者的早期干预、治疗及预后具有重要的临床意义^[6]。目前诊断肝纤维化的主要方法仍以肝活检为主,但此方法无法普及。近年来瞬时弹性成像检测肝纤维化的方法成为研究热点,但因设备昂贵等原因限制其广泛应用^[7]。肝纤维化 4 项是临床常见的评价肝纤维化的方法之一。欧晓娟等^[8]认为患者的肝组织炎症程度对血清肝纤维化指标(HA、ⅣC、PⅢ NP)水平可造成影响,采用偏相关分析控制炎症因素的影响后,只有 HA 和ⅣC 与肝纤维化程度显著相关。周丽娜等^[9]研究发现 PⅢ NP、ⅣC 与肝脏病理纤维化分期有一定的相关性。余晓春等^[10]通过阅读大量文献,对 HA、ⅣC、APRI 及基于 4 因子的肝纤维化指数(Fib-4)这 4 个血清学指标进行检测,以评估其对 CHB 后肝纤维化的诊断

效果,结果证实 HA、ⅣC、APRI 及 Fib-4 均与 CHB 后肝纤维化的发生和发展呈明显的正相关。本研究结果亦显示,肝纤维化指标 HA、ⅣC 与肝脏纤维化程度有关;HA、ⅣC 诊断 ALT < 2 \times ULN CHB 患者显著肝纤维化的 AUC 分别为 0.674、0.660,当二者的最佳截断值为 121.1 ng/ml、28.7 ng/ml 时,其敏感度分别为 36.4%、72.7%,特异度分别为 96.9%、65.6%,说明 HA、ⅣC 对诊断 CHB 肝纤维化有较高的临床价值,可反映 ALT < 2 \times ULN CHB 患者是否伴有显著肝纤维化,适用于对治疗指征的初步筛查和随访管理,更适合在基层医院推广。

本研究的不足之处:由于样本量较小,因此未能将 HBeAg 阳性与阴性、不同年龄段、ALT 正常与 1~2 \times ULN 患者分组进行研究,可能导致研究结果的偏倚,需进一步扩大样本量研究。

参 考 文 献

[1] Campana L, Iredale JP. Regression of liver fibrosis[J]. Semin Liver Dis, 2017, 37(1): 1-10.

[2] 余卫中, 张刚, 甘洪颖. 血清自分泌运动因子诊断非酒精性脂肪肝合并肝纤维化的价值研究[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(11): 789-791.

[3] 唐情容, 何清, 唐奇远. 慢性乙型肝炎肝纤维化无创性诊断模型的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(8): 1355-1359.

[4] Li C, Chen J, Qin G. Partial Youden index and its inferences[J]. J Biopharm Stat, 2019, 29(2): 385-399.

[5] 中华医学会肝病学会分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 年最新版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(12): 1941-1960.

[6] 田景波, 王丽丽, 曲燕, 等. 慢性 HBV 感染患者 APRI、FIB-4 的检测及临床意义[J]. 中国综合临床, 2019, 35(1): 69-72.

[7] Castera L. Invasive and non-invasive methods for the assessment of fibrosis and disease progression in chronic liver disease[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2011, 25(2): 291-303.

[8] 欧晓娟, 王小明, 王宝恩, 等. 再评价血清学指标诊断慢性乙型肝炎肝纤维化程度的价值——附 83 例肝穿病例[J]. 临床肝胆病杂志, 2007, 23(6): 413-414.

[9] 周丽娜, 林春, 潘晨, 等. 三种无创性肝纤维化评价方法在肝功能轻微异常的慢性 HBV 感染者中的诊断价值[J]. 中华临床感染病杂志, 2019, 12(4): 268-274.

[10] 余晓春, 胡旭娇, 章家青, 等. HA、ⅣC、APRI 及 Fib-4 对乙型肝炎后肝纤维化的诊断效果[J]. 检验医学, 2019, 34(6): 539-542.