

# 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

周丽娜 林春 潘晨 孙芳 林勇 周锐 杨文彦

福建医科大学孟超肝胆医院肝内科,福州 350025

通信作者:潘晨,Email:panchency@163.com

**【摘要】** 目的 探讨肝脏瞬时弹性检测技术(FibroTouch)、血清肝纤维化指标、APRI 评分三种无创性肝纤维化评价方法对肝功能轻微异常的慢性 HBV 感染者肝纤维化的评估价值。方法 选取 2014 年 1 月至 2017 年 1 月福建医科大学孟超肝胆医院 107 例丙氨酸转氨酶(ALT)  $\leq 80$  U/L 并行肝穿刺活组织检查的慢性 HBV 感染者,根据肝穿刺活组织检查病理分为轻微肝纤维化组(S1,  $n = 26$ )、明显肝纤维化组(S2~3,  $n = 34$ )和早期肝硬化组(S4,  $n = 47$ ),比较三组患者的肝弹性硬度值(LSM)、层黏连蛋白(LN)、Ⅲ型前胶原 N 端肽(PⅢP N-P)、Ⅳ型胶原(CⅣ)、透明质酸(HA)及 APRI 等指标,并采用 Spearman 等级相关分析各指标与肝脏纤维化分期的相关性。采用 Logistic 回归分析建立多指标联合预测肝纤维化程度模型,绘制受试者工作曲线(ROC 曲线)比较分析三种纤维化评价方法及预测模型对不同肝纤维化分期的预测价值。结果 明显肝纤维化组的 LSM 高于轻微肝纤维化组( $Z = -2.611, P < 0.01$ )。早期肝硬化组的 PⅢP N-P、CⅣ、LN、HA 水平均高于轻微肝纤维化组( $Z = -4.026, -4.205, -2.938$  和  $-3.156, P$  值均  $< 0.01$ )。早期肝硬化组的 LSM 和 APRI 高于轻微肝纤维化组( $Z = -5.789$  和  $-4.308, P$  值均  $< 0.01$ )和明显肝纤维化组( $Z = -3.460$  和  $-3.498, P$  值均  $< 0.01$ )。早期肝硬化组的小血小板低于轻微肝纤维化组和明显肝纤维化组( $Z = -4.533$  和  $-3.206, P < 0.01$ )。相关性分析显示,LSM、CⅣ、PⅢP N-P 及 APRI 与肝纤维化分期呈正相关( $r = 0.606, 0.418, 0.396$  和  $0.470, P$  值均  $< 0.01$ )。各单指标预测肝纤维化  $S \geq 2$  和  $S = 4$  的效能比较,差异均无统计学意义( $P$  值均  $> 0.05$ )。利用 Logistic 回归分析建立预测肝纤维化  $S \geq 2$  的模型 1:  $\text{Logit}(P) = -3.810 + 0.385 \times \text{LSM} + 0.052 \times \text{CIV}$ , 曲线下面积为 0.839, 特异度为 96.0%, 诊断效能分别优于 PⅢP N-P、CⅣ和 APRI( $Z = 2.579, 2.145$  和  $2.219, P$  值均  $< 0.05$ ), 但与 LSM 相比, 差异无统计学意义( $Z = 1.001, P > 0.05$ )。利用 Logistic 回归分析构建预测肝纤维化  $S = 4$  的模型 2:  $\text{Logit}(P) = -4.291 + 0.105 \times \text{LSM} + 0.028 \times \text{CIV} + 2.682 \times \text{APRI}$ , 曲线下面积为 0.865, 敏感度为 82.9%, 特异度为 81.8%, 诊断效能均优于 LSM、PⅢP N-P、CⅣ和 APRI( $Z = 2.309, 2.485, 2.403$  和  $2.103, P$  值均  $< 0.05$ )。结论 对肝功能轻微异常的慢性 HBV 感染者, 可优先选择 FibroTouch 作为预测肝纤维化  $S \geq 2$  的无创性检测方法, 而以 LSM、CⅣ、APRI 联合构建的预测模型 2 对肝纤维化  $S = 4$  的诊断效能诊断性能优于各单一指标, 可提高对早期肝硬化的预测水平。

**【关键词】** 肝炎病毒, 乙型; 肝纤维化; 诊断; FibroTouch; 肝纤维化四项; APRI

**基金项目:**福州市科技计划项目(2018-S-103-4)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2019.04.003

## Three noninvasive liver fibrosis evaluation methods in diagnosis of early cirrhosis for chronic HBV infected patients with mild abnormal liver function

Zhou Lina, Lin Chun, Pan Chen, Sun Fang, Lin Yong, Zhou Rui, Yang Wenyan

Department of Hepatology, Mengchao Hepatobiliary Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350025, Fujian Province, China

Corresponding author: Pan Chen, Email: panchency@163.com

**【Abstract】 Objective** To compare FibroTouch, serum hepatic fibrosis index and aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index (APRI) in diagnosis of liver fibrosis and early cirrhosis for patients with chronic HBV infection with mild abnormal liver function. **Methods** One hundred and seven chronic HBV infected patients with alanine transaminase (ALT)  $\leq 80$  U/L who underwent liver biopsy in Mengchao Hepatobiliary Hospital of Fujian Medical University from January 2014 to January 2017 were enrolled in the study. According to the liver biopsy pathology, the patients were divided into mild liver fibrosis group (S1,  $n = 26$ ), significant fibrosis group (S2-3,  $n = 34$ ) and early cirrhosis group (S4,  $n = 47$ ). The differentiations of liver stiffness measurement (LSM), Laminin(LN), Collagen Type III N-peptide(P III P N-P), Collagen Type IV(CIV), Hyaluronic acid (HA) and APRI were compared among the three groups, and their correlations with fibrosis were analyzed with Spearman rank correlation analysis. Logistic regression analysis was performed to establish a multi-index model for predicting the degree of liver fibrosis, and the receiver operating characteristic (ROC) curves were drawn to compare and analyze the predictive value for different stages of liver fibrosis. **Results** The LSM in the significant fibrosis group was higher than that in the mild liver fibrosis group ( $Z = -2.611, P < 0.01$ ). The levels of P III P N-P, CIV, LN and HA in early cirrhosis group were higher than those in mild liver fibrosis group ( $Z = -4.026, -4.205, -2.938$  and  $-3.156$ , all  $P < 0.01$ ). LSM and APRI in early liver cirrhosis group was higher than that in mild liver fibrosis group ( $Z = -5.789$  and  $-4.308$ , both  $P < 0.01$ ) and significant liver fibrosis group ( $Z = -3.460$  and  $-3.498$ , both  $P < 0.01$ ). PLT in early liver cirrhosis group was lower than that in mild liver fibrosis group and significant liver fibrosis group ( $Z = -4.533$  and  $-3.206$ , both  $P < 0.01$ ). The correlation analysis showed that the values of LSM, CIV, P III P N-P and APRI were positively correlated with the stage of liver fibrosis ( $r = 0.606, 0.418, 0.396$  and  $0.470$ , respectively; all  $P < 0.01$ ). There was no significant difference in the efficacy of each single index in predicting hepatic fibrosis  $S \geq 2$  and  $S = 4$  (all  $P > 0.05$ ). The prediction of liver fibrosis models were established with Logistic regression analysis. The model 1 Logit ( $P$ ) =  $-3.810 + 0.385 \times \text{LSM} + 0.052 \times \text{CIV}$  was used for predicting liver fibrosis  $S \geq 2$ ; the area under the receiver operating characteristic curve (AUC) was 0.839, with specificity of 96.0%, and the diagnostic efficacy was superior to P III P N-P, CIV and APRI ( $Z = 2.579, 2.145$  and  $2.219$ , all  $P < 0.05$ ), but there was no significant difference compared with LSM ( $Z = 1.001, P > 0.05$ ). The model 2 Logit ( $P$ ) =  $-4.291 + 0.105 \times \text{LSM} + 0.028 \times \text{CIV} + 2.682 \times \text{APRI}$  was used for predicting liver fibrosis  $S = 4$ ; its AUC was 0.865 with sensitivity of 82.9% and specificity of 81.8%, and the diagnostic efficacy was superior to LSM, P III P N-P, CIV and APRI ( $Z = 2.309, 2.485, 2.403$  and  $2.103$ , all  $P < 0.05$ ). **Conclusions** For chronic HBV infected patients with mild abnormal liver function, FibroTouch can be selected as a noninvasive method to predict liver fibrosis  $S \geq 2$ . The diagnostic efficacy of the prediction model 2, based on the combination of LSM, CIV and APRI is superior to each single index, which can improve the prediction level of early cirrhosis.

**【Key words】** Hepatitis B virus; Liver fibrosis; Diagnosis; Fibro Touch; APRI

**Fund program:** Science and Technology Project of Fuzhou Municipality (2018-S-103-4)

DOI:10.3760/ema.j.issn.1674-2397.2019.04.003

肝纤维化是肝脏对各种损伤因素的修复反应,亦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<sup>[1]</sup>,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,或因转氨酶不高而忽略了进一步检测,未能及时发现或阻止其疾病的进展。一项纳入 9 项研究,共 683 例丙氨酸转氨酶 (ALT) 水平轻微异常的慢性乙型肝炎 (CHB) 患者的 Meta 分析显示,48% 的患者出现 2 期或以上纤维化(95% CI 0.36 ~ 0.61)<sup>[2]</sup>,故提高肝纤维化的检测水平对慢性肝病患者的治疗及预后有重要的意义。我国 2015 年《慢性乙型肝炎防治指南》<sup>[3]</sup>规定 ALT 持续处于 1 ~ 2 倍正常值上限 (ULN),特别是年龄 > 30 岁者,建议行肝组织活检或无创性检查,若明显肝脏

炎症或纤维化则给予抗病毒治疗。

目前肝穿刺活组织(肝穿)病理检测是诊断肝纤维化的金标准,可以早期发现肝组织活动性病变及纤维化情况,但其为有创检查、难以重复检测且价格昂贵,患者较难普遍接受。故开展无创性肝纤维化检测方法对检测慢性肝病患者的肝纤维化进展有着越来越重要的作用。目前临床上常见的无创性肝纤维化检测方法越来越多,如 FibroTouch、肝纤维化四项、高尔基体、APRI 评分、超声、CT 灌注成像或 MRI<sup>[4]</sup>。

本文拟通过对比 107 例慢性 HBV 感染者的肝穿病理检测和 FibroTouch、肝纤维化四项、APRI 评分方法,探讨这些无创性肝纤维化评价方法对肝纤维化、肝硬化的评估价值。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2014 年 1 月至 2017 年 1 月福建医科大学孟超肝胆医院收住入院的肝功能轻微异常 ( $ALT \leq 80$  U/L) 并行肝穿检查的慢性 HBV 感染者 107 例。其中男性 89 例, 女性 18 例, 年龄 ( $39.82 \pm 10.60$ ) 岁, 肝穿病理纤维化分期 S0:0 例, S1:26 例, S2:25 例, S3:9 例, S4:47 例。根据肝穿病理提示的肝纤维化分期将患者分为轻微肝纤维化组 (S1,  $n=26$ )、明显肝纤维化组 (S2~3,  $n=34$ ) 和早期肝硬化组 (S4,  $n=47$ )。纳入标准: 符合 2015 年《慢性乙型肝炎防治指南》中关于慢性 HBV 感染的诊断标准<sup>[3]</sup>, 即 HBsAg 和(或)HBV DNA 阳性 6 个月以上的患者, 并行肝穿, 术前完善血常规、生化、肝纤维化四项等检测, 胆红素正常且未抗病毒治疗。排除标准: 合并其他嗜肝病毒、药物性肝炎、酒精性肝炎、自身免疫性肝炎、遗传性疾病或肿瘤者, 肝穿前 6 个月内使用降酶药物或抗病毒药物者、肝穿后病理提示炎症分级 G>2 级者亦除外。该研究经医院伦理委员会审批通过(伦理批号: 科审 2018\_061\_01), 且所有患者均签署知情同意书。

### 1.2 方法

1.2.1 肝组织标本采集及病理检测方法 肝活检用 Bard Maxcore Disposable Biopsy Instrument 16 号肝活检针, 1 s 负压吸取肝组织, 长度约 1.9 cm, 标本经 10% 中性甲醛溶液固定, 石蜡包埋。应用肝脏组织常规 HE 染色、Masson 染色进行病理诊断<sup>[5]</sup>。根据肝脏纤维化病理分期, 将纤维化程度分为 S0~4 级, S0: 无纤维化, S1: 汇管区纤维化扩大, 局限窦周及小叶内纤维化; S2: 汇管区周围纤维化, 纤维间隔形成, 小叶结构保留; S3: 纤维间隔伴小叶结构紊乱, 无肝硬化; S4: 早期肝硬化<sup>[6]</sup>。

1.2.2 肝弹性硬度检测 在肝穿日采用 FibroTouch 技术对所有患者进行检测。患者取仰卧位, 右臂举起置于头部, 探头位置选择在右腋中线与腋前线第 7~9 肋间隙, 测定前先用仪器配置的二维超声探头进行肝脏扫描, 选择肝组织均匀、厚度适合, 避开大血管部位, 换能探头涂耦合剂后, 紧贴肋间隙, 至少进行 10 次有效测量, 并符合仪器软件自带的中位数和成功率要求作为最终结果, 用肝弹性硬度值 (LSM) 表示<sup>[7]</sup>。

1.2.3 肝纤维化四项检测 在肝穿当日采集患者空腹静脉血 3 mL, 采用酶促化学发光免疫分析方法检测血清肝纤维化四项指标, 包括层黏连蛋白

(LN)、Ⅲ型前胶原 N 端肽 (PⅢP N-P)、Ⅳ型胶原 (CⅣ)、透明质酸 (HA)<sup>[7]</sup>。

1.2.4 APRI 评分 在肝穿前采用迈瑞 BC-6600plus 全血细胞分析仪、贝克曼库尔特 AU5800 全自动生化仪检测患者的血常规、肝功能, 计算患者的 APRI 评分 = 天冬氨酸转氨酶 (AST)/ULN  $\times$  100/血小板 (PLT) ( $10^9/L$ )<sup>[3]</sup>。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 19.0 和 MedCalc 15.2.2 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 进一步两两比较方差齐时采用 LSD-t 法; 不符合正态分布的计量资料采用中位数 ( $M$ ) 和上下四分位数间距 ( $P_{25}, P_{75}$ ) 表示, 多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验, 进一步两两比较采用 Mann-Whitney  $U$  检验。计数资料采用例 (百分数) 表示, 采用  $\chi^2$  检验。肝穿纤维化分期与 LSM、肝纤维化四项指标及 APRI 评分的相关性分析采用 Spearman 等级相关分析, 利用受试者工作特征曲线 (ROC) 分析各种无创性纤维化评价方法对不同肝纤维化分期的诊断价值, 并利用 Logistic 回归分析建立预测模型, 模型之间 ROC 曲线下面积的比较采用 DeLong 检验, 以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

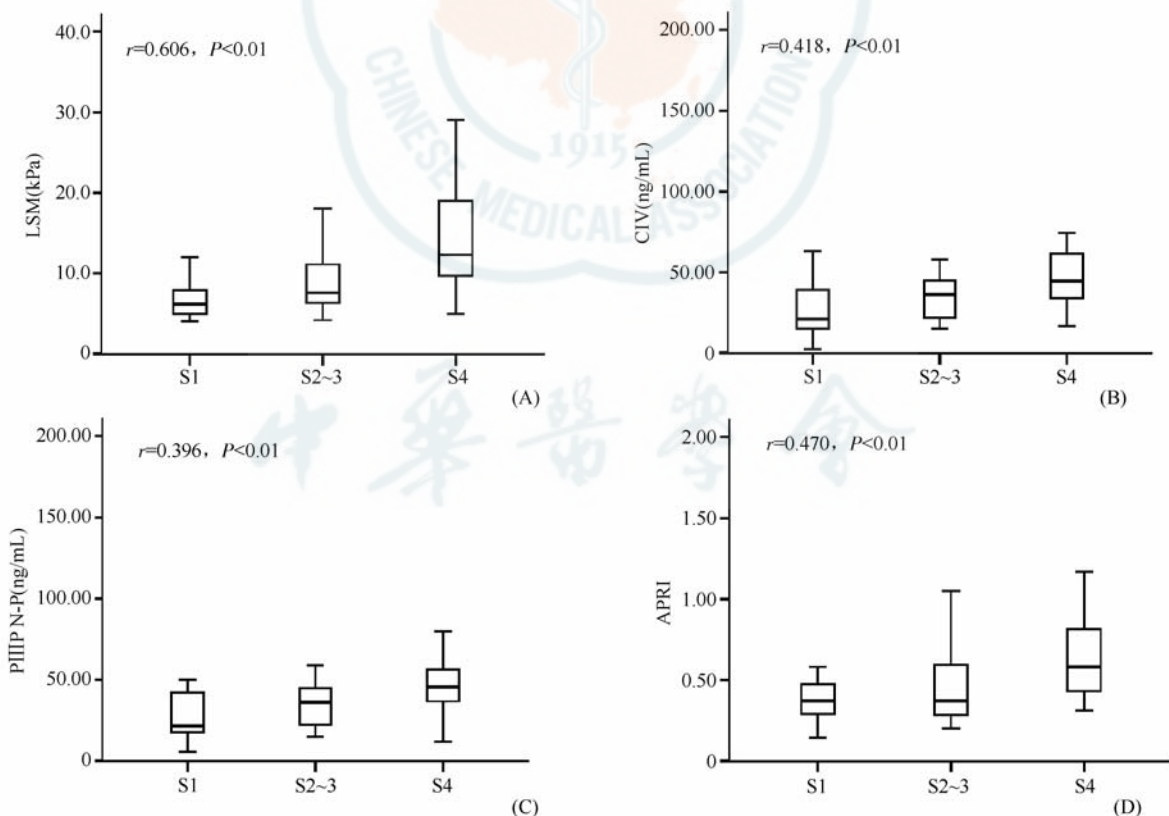
2.1 三组的一般情况分析 三组的年龄、性别、HBV DNA、ALT、AST 比较, 差异均无统计学意义 ( $P$  值均  $> 0.05$ )。早期肝硬化组患者的 LSM 高于轻微肝纤维化组和明显肝纤维化组 ( $Z = -5.789$  和  $-3.460$ ,  $P$  值均  $< 0.01$ ), 明显肝纤维化组的 LSM 高于轻微肝纤维化组 ( $Z = -2.611$ ,  $P < 0.01$ )。早期肝硬化组的 PⅢP N-P 和 CⅣ均高于轻微肝纤维化组 ( $Z = -4.026$  和  $-4.205$ ,  $P$  值均  $< 0.01$ )。早期肝硬化组的 APRI 高于轻微肝纤维化组和明显肝纤维化组 ( $Z = -4.308$  和  $-3.498$ ,  $P$  值均  $< 0.01$ )。早期肝硬化组的 LN 水平高于轻微肝纤维化组 ( $Z = -2.938$ ,  $P < 0.01$ )。早期肝硬化组的 HA 高于轻微肝纤维化组 ( $Z = -3.156$ ,  $P < 0.01$ )。早期肝硬化组的 PLT 低于轻微肝纤维化组和明显肝纤维化组 ( $Z = -4.533$  和  $-3.206$ ,  $P < 0.01$ ) (表 1)。

2.2 肝纤维化分期与 LSM、肝纤维化四项、APRI 的相关性分析 Spearman 相关分析显示, LSM、CⅣ、PⅢP N-P 及 APRI 与肝纤维化分期呈正相关 ( $r = 0.606, 0.418, 0.396$  和  $0.470$ ,  $P$  值均  $< 0.01$ ) (图 1)。

表 1 三组基线情况比较[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]

项目	轻微纤维化组 (S1, n = 26)	明显纤维化组 (S2~3, n = 34)	早期肝硬化组 (S4, n = 47)	$\chi^2/F$ 值	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	39.65 ± 8.75	41.12 ± 10.99	38.98 ± 11.34	0.402	>0.05
性别[例(%)]					
男性	22(84.6)	29(85.3)	38(80.9)	0.329	>0.05
女性	4(15.4)	5(14.7)	9(19.1)		
HBV DNA(IgIU/mL)	5.00(2.98, 6.53)	5.76(2.62, 6.63)	4.47(2.62, 6.34)	0.239	>0.05
ALT(U/L)	40.0(26.0, 51.0)	37.0(25.0, 52.5)	38.0(24.3, 59.0)	0.941	>0.05
AST(U/L)	30.0(21.0, 34.0)	29.0(21.0, 40.0)	34.0(25.0, 43.8)	5.396	>0.05
PLT(U/L)	194(172, 243)	175(156, 214)	140(117, 170)	23.143	<0.01
肝弹性硬度值(kPa)	6.1(5.0, 8.0)	7.7(6.2, 13.5)	12.3(9.2, 19.2)	35.90	<0.01
LN(ng/mL)	38.80(30.10, 48.96)	48.13(34.07, 58.10)	77.90(54.88, 127.80)	9.926	<0.01
CIV(ng/mL)	20.18(14.98, 38.31)	37.71(22.42, 45.20)	45.74(33.36, 63.75)	20.236	<0.01
PⅢP N-P(ng/mL)	21.06(17.69, 41.00)	38.29(22.40, 44.66)	45.77(36.54, 57.73)	7.022	<0.01
HA(ng/mL)	57.00(50.94, 71.15)	89.00(64.37, 117.45)	96.48(68.21, 167.30)	10.872	<0.01
APRI	0.37(0.27, 0.48)	0.37(0.28, 0.57)	0.58(0.44, 0.88)	22.456	<0.01

注: ALT. 丙氨酸转氨酶;AST. 天冬氨酸转氨酶;PLT. 血小板;LN. 层黏连蛋白;CIV. IV型胶原;PⅢP N-P. Ⅲ型前胶原 N 端肽;HA. 透明质酸



注: LSM. 肝弹性硬度值;CIV. IV型胶原;PⅢP N-P. Ⅲ型前胶原 N 端肽;HA. 透明质酸

图 1 LSM、CIV、PⅢP N-P、APRI 与肝纤维化分期的关系

2.3 LSM、CIV、PⅢP N-P、APRI 及联合预测模型预测肝纤维化的 ROC 曲线评估 结果显示,单指标预测肝纤维化  $S \geq 2$  时,LSM 的曲线下面积最高,为

0.805。LSM 和 APRI 的特异度均较高,分别为 92.0% 和 100.0%,但敏感度较低,分别为 65.9% 和 41.5%;而 CIV 和 PⅢP N-P 的敏感度则相对较高,

分别为 89.0% 和 75.6%，但特异度较低，分别为 48.0% 和 60.0%。各单指标预测肝纤维化  $S \geq 2$  的效能比较，差异均无统计学意义 ( $P$  值均  $> 0.05$ )。利用 Logistic 回归分析建立预测肝纤维化  $S \geq 2$  的模型 1:  $\text{Logit}(P) = -3.810 + 0.385 \times \text{LSM} + 0.052 \times \text{CIV}$ , 其曲线下面积可进一步提高至 0.839, 特异度亦明显提高到 96.0%, 诊断效能分别优于 P III P N-P、CIV 和 APRI ( $Z = 2.579, 2.145$  和  $2.219, P$  值均  $< 0.05$ ), 但与 LSM 相比, 差异无统计学意义 ( $Z = 1.001, P > 0.05$ ), 见表 2 和图 2。

单指标预测肝纤维化  $S = 4$  时, CIV、P III P N-P 的敏感度相对较高, 但特异度较低, 而 APRI 的特异

度高达 92.4%, 但敏感度仅为 53.7%, LSM 的曲线下面积相对较高, 但其敏感度、特异性中等, 分别为 75.6%、75.8%, 各单指标预测肝纤维化  $S = 4$  的诊断性能相比, 差异无统计学意义 ( $P$  值均  $> 0.05$ )。利用 Logistic 回归分析构建预测肝纤维化  $S = 4$  的模型 2:  $\text{Logit}(P) = -4.291 + 0.105 \times \text{LSM} + 0.028 \times \text{CIV} + 2.682 \times \text{APRI}$ , 其曲线下面积可明显提高至 0.865, 敏感度为 82.9%, 特异度为 81.8%, 相对各单一指标均有所提高, 诊断效能均优于 LSM、P III P N-P、CIV 和 APRI ( $Z = 2.309, 2.485, 2.403$  和  $2.103, P$  值均  $< 0.05$ ), 见表 3 和图 3。

表 2 各指标对肝功能轻微异常慢性 HBV 感染者肝纤维化  $S \geq 2$  的预测价值

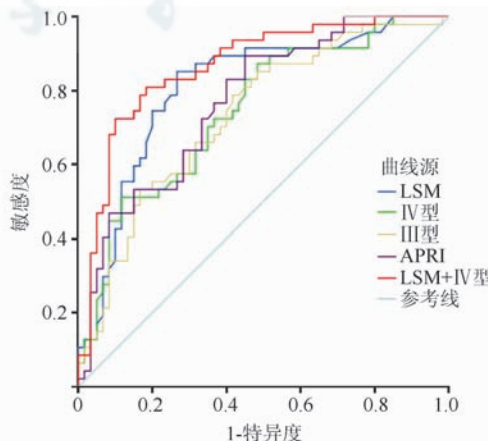
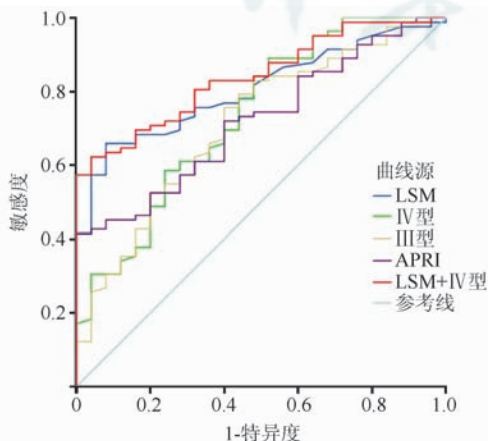
检测项目	曲线下面积	95% 置信区间 (CI)	cut-off 值	敏感度 (%)	特异度 (%)	P 值
LSM	0.805	0.722 ~ 0.888	8.70	65.9	92.0	$< 0.01$
CIV	0.734	0.619 ~ 0.849	20.36	89.0	48.0	$< 0.01$
P III P N-P	0.712	0.598 ~ 0.826	28.03	75.6	60.0	$< 0.01$
APRI	0.720	0.618 ~ 0.821	0.58	41.5	100.0	$< 0.01$
预测模型 1	0.839	0.764 ~ 0.914	0.83	62.2	96.0	$< 0.01$

注: LSM. 肝弹性硬度值; CIV. IV 型胶原; P III P N-P. III 型前胶原 N 端肽

表 3 各指标对肝功能轻微异常慢性 HBV 感染者肝纤维化  $S = 4$  的预测价值

检测项目	曲线下面积	95% 置信区间 (CI)	cut-off 值	敏感度 (%)	特异度 (%)	P 值
LSM	0.810	0.725 ~ 0.895	9.80	75.6	75.8	$< 0.01$
CIV	0.745	0.652 ~ 0.838	31.60	85.4	54.5	$< 0.01$
P III P N-P	0.734	0.639 ~ 0.828	35.19	82.9	57.6	$< 0.01$
APRI	0.781	0.682 ~ 0.858	0.62	53.7	92.4	$< 0.01$
预测模型 2	0.865	0.794 ~ 0.935	0.34	82.9	81.8	$< 0.01$

注: LSM. 肝弹性硬度值; CIV. IV 型胶原; P III P N-P. III 型前胶原 N 端肽



注: LSM. 肝弹性硬度值; CIV. IV 型胶原; P III P N-P. III 型前胶原 N 端肽

注: LSM. 肝弹性硬度值; CIV. IV 型胶原; P III P N-P. III 型前胶原 N 端肽

图 2 各指标预测肝功能轻微异常慢性 HBV 感染者肝纤维化  $S \geq 2$  的受试者工作曲线

图 3 各指标预测肝功能轻微异常慢性 HBV 感染者肝纤维化  $S = 4$  的受试者工作曲线

### 3 讨论

通过我院诊断的 107 例慢性 HBV 感染者肝穿病理结果可以发现,虽肝功能轻微异常(ALT < 80 U/L),但已有 75.5% 的患者已存在进展性肝损害,其中 31.8% 存在明显肝纤维化(S2~3),43.9% 进展至早期肝硬化(S4),高于国内相关报道<sup>[5]</sup>,但 Nguyen 等<sup>[2]</sup>的 Meta 分析纳入的 9 项研究中亦有 2 项提示在 80% 的 ALT 轻微升高(1~2 × ULN)的患者中观察到明显的纤维化。因此,慢性 HBV 感染者中肝功能轻微异常易导致患者低估对其肝纤维化程度的评估,从而延误其从抗病毒治疗中获益。肝组织活检作为肝纤维化诊断的金标准可以准确了解这类患者的肝纤维化程度,还能提供炎症、坏死、脂肪变性等有用的信息,以及时开始抗病毒治疗。但其有一定的局限性和风险,难以作为常规的检测手段,因此寻找简单、有效、快捷的无创性肝纤维化检测方法尤为重要。

FibroTouch 是目前被广泛应用的一种无创性肝纤维化诊断技术,快速简便、可重复,可以较好的预测肝纤维化<sup>[4,8]</sup>。该研究发现 LSM 与肝穿病理纤维化分期呈中度相关。FibroTouch 检测 LSM 时可受肝脏炎症、胆汁淤积、进食、肥胖、肋间隙狭窄等因素的影响<sup>[8]</sup>。在肝功能轻微异常的慢性 HBV 感染者中,LSM 检测肝纤维化 S $\geq$ 2 及 S=4 的敏感度及特异性并不高,敏感度分别为 65.9% 和 75.6%,特异性分别为 92.0% 和 75.8%,与 Li 等<sup>[9]</sup> Meta 分析报道的一致。另外,LSM 在诊断肝纤维化分期 S=4 的 24 项研究中,其 cut-off 值为 9.0~16.9 kPa,平均数为 12.2 kPa,而本研究的 cut-off 值较低,仅 9.8 kPa,可能与所入组的患者炎症分级均较低有关。

肝纤维化四项也是临床常见的评价肝纤维化的方法之一。欧晓娟等<sup>[10]</sup>认为患者的肝组织炎症程度对血清肝纤维化指标(CIV、PⅢP N-P、HA)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 CIV 与肝纤维化程度显著相关。而本研究结果发现 PⅢP N-P、CIV 与肝脏病理纤维化分期有一定的相关性。两者对不同分期肝纤维化的敏感度较高,但特异性相对较低,亦可能与肝脏炎症程度有关。

APRI 是 AST 和 PLT 的比率指数,可用于肝硬化的评估。多数的研究显示 APRI 对明显肝纤维化的预测价值低于 GPR<sup>[11]</sup>、ARFI<sup>[12]</sup>等,但本研究发现其与肝组织活检的纤维化分期亦中度相关,其在诊

断不同级别肝纤维化的曲线下面积为 0.7~0.8,且特异度较高,故对肝纤维化及早期肝硬化的判断仍具有一定的诊断价值,其在诊断 S=4 时的 cut-off 值较低,考虑与入组患者的转氨酶均较低有关。

通过 ROC 曲线分析显示,FibroTouch、肝纤维化指标中 PⅢP N-P、CIV、APRI 等无创性肝纤维化指标对预测不同程度肝纤维化均有一定的价值,但其可能受一定因素的影响,敏感度和特异度难以同时达到较高的水平,各指标预测肝纤维化 S $\geq$ 2 和 S=4 比较差异均无统计学意义(P 值均 >0.05)。采用 Logistic 回归分析对上述各种无创性肝纤维化指标进行联合,创建了 2 种预测模型。其中,预测模型 1 对肝纤维化 S $\geq$ 2 的诊断效能分别优于 PⅢP N-P、CIV、APRI,其曲线下面积、敏感度、特异度均较单一指标有所提高,但与 LSM 相比无统计学意义,故临床上对肝功能轻微异常的慢性 HBV 感染者,建议优先采取简便无创的 FibroTouch 来评价其肝纤维化程度,如 LSM 值 >8.7 kPa 时其预测肝纤维化 S $\geq$ 2 的特异性已较高。预测模型 2 对诊断肝纤维化分级 S=4 的曲线下面积、敏感度及特异性亦总体有一定的提高,诊断性能优于 LSM、PⅢP N-P、CIV 和 APRI 各单一指标,因而可提高对早期肝硬化的预测水平。

综上,肝纤维化是“监控”肝病进程、预防肝病恶化的最佳指标,如在临床上早期干预可使肝纤维化发生逆转,但许多慢性 HBV 感染者往往因为肝功能轻微异常而被延误诊治。故临床上针对肝功能轻微异常的慢性 HBV 感染者,可优先选择 FibroTouch 作为预测肝纤维化 S $\geq$ 2 的无创性检测方法,当 LSM 值 >8.7 kPa,务必动员患者进一步肝穿以明确是否需尽早抗病毒治疗。以 LSM、CIV、APRI 联合构建的预测模型 2 可进一步提高对肝纤维化 S=4 的诊断效能,对预测肝脏是否已进展至早期肝硬化有一定的诊断价值,从而为该类患者提供及时有效的治疗决策和疾病监测策略。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 周丽娜:收集整理数据、论文撰写;杨文彦:收集数据;周锐、林勇:数据整理、统计学分析;潘晨、林春、孙芳:研究指导、论文修改、经费支持

### 参 考 文 献

- [1] Campana L, Iredale JP. Regression of liver fibrosis [J]. *Semin Liver Dis*, 2017, 37(1): 1-10. DOI: 10.1055/s-0036-1597816.
- [2] Nguyen LH, Chao D, Lim JK, et al. Histologic changes in liver tissue from patients with chronic hepatitis B and minimal increases in levels of alanine aminotransferase: a meta-analysis and

- systematic review[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2014, 12(8): 1262-1266. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.11.038.
- [3] 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(2015 更新版) [J]. 中华临床感染病杂志, 2015, 8(6): 481-503. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2015.06.001.
- Hepatology Branch of Chinese Medical Association, Infections Diseases Branch of Chinese Medical Association. The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B: a 2015 update [J]. Chin J Clin Infect Dis, 2015, 8(6): 481-503. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2015.06.001. (in Chinese)
- [4] Caviglia GP, Touscoz GA, Smedile A, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis; key messages for clinicians [J]. Pol Arch Med Wewn, 2014, 124(6): 329-335. DOI: 10.20452/pamw.2301.
- [5] 耿晓霞, 林健梅, 杨兴祥, 等. ALT 小于 2 倍正常上限的 HBeAg 阴性慢性 HBV 感染者的肝脏病理改变及相关因素分析 [J]. 胃肠病学和肝脏病学杂志, 2014, 23(2): 223-226. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2014.02.029.
- Geng XX, Lin JM, Yang XX, et al. Liver pathohistological changes and pathohistology correlated factors of HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infectors with ALT less than two-time up limit of normal [J]. Chin J Gastroenterol Hepatol, 2014, 23(2): 223-226. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2014.02.029. (in Chinese)
- [6] 中华医学会传染病与寄生虫学会, 中华医学会肝病学会. 病毒性肝炎防治方案 [J]. 中华传染病杂志, 2001, 19(1): 56-62. DOI: 10.3760/j.issn:1000-6680.2001.01.027.
- Chinese Society of Infections Disease and Parasitology and Chinese Society of Hepatology of Chinese Medical Association. The programme of prevention and cure for viral hepatitis [J]. Chin J Infect Dis, 2001, 19(1): 56-62. DOI: 10.3760/j.issn:1000-6680.2001.01.027. (in Chinese)
- [7] 周林妍, 李岩. FibroTouch 检测肝脏硬度与血清肝纤维化指标的相关性分析 [J]. 中国医科大学学报, 2017, 46(1): 82-84. DOI: 10.12007/j.issn.0258?4646.2017.01.019.
- Zhou LY, Li Y. Correlation analysis between serum fibrosis index and liver stiffness measured by FibroTouch [J]. Journal of China Medical University, 2017, 46(1): 82-84. DOI: 10.12007/j.issn.0258?4646.2017.01.019. (in Chinese)
- [8] 瞬时弹性成像技术临床应用共识专家委员会. 瞬时弹性成像技术(TE)临床应用专家共识(2015 年) [J]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2015, 7(2): 12-18. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2015.02.002.
- Expert Committee on Clinical Application of Transient Elastography. Expert consensus on clinical application of transient elastography (TE) (2015) [J/CD]. Chin J Liver Dis (Electronic Version), 2015, 7(2): 12-18. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2015.02.002. (in Chinese)
- [9] Li Y, Huang YS, Wang ZZ, et al. Systematic review with meta-analysis: The diagnostic accuracy of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2016, 43(4): 458-469. DOI: 10.1111/apt.13488.
- [10] 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. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2007.06.003.
- Ou XJ, Wang XM, Wang BE, et al. Reevaluation of diagnostic value of serum fibrosis markers to liver fibrosis staging in patients with chronic hepatitis B [J]. Chin J Clin Hepatol, 2007, 23(6): 413-414. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2007.06.003. (in Chinese)
- [11] Liu DP, Lu W, Zhang ZQ, et al. Comparative evaluation of GPR versus APRI and FIB-4 in predicting different levels of liver fibrosis of chronic hepatitis B [J]. J Viral Hepat, 2018, 25(5): 581-589. DOI: 10.1111/jvh.12842.
- [12] 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]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2014, 6(1): 18-21. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2014.01.005.
- Liu J, Liu YX, Dong CF, et al. ARFI, Forns index, FIB-4 and APRI diagnosis liver fibrosis in patients with chronic liver diseases [J]. Chin J Liver Dis (Electronic Version), 2014, 6(1): 18-21. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2014.01.005. (in Chinese)

(收稿日期: 2019-06-24)

(本文编辑: 金建华)