

慢性乙型肝炎患者肝纤维化分级中AST/PLT比值指数的临床研究

隗功贤, 王志鹏(北京市昌平区沙河医院 检验科, 102206 北京)

摘要: 目的 评价天门冬氨酸氨基转移酶(AST)与血小板(PLT)比值在预测慢性乙型肝炎(CHB)肝纤维化分级中的作用。方法 将178例CHB合并肝纤维化患者肝组织纤维化程度进行Ishak分期, 同时检测患者AST和PLT, 计算AST与PLT比值指数(APRI)。比较患者不同肝纤维化分期与APRI间的关系, 通过APRI的受试者工作特征(ROC)曲线下面积, 分析其预测显著肝纤维化及肝硬化的准确率, 并对CHB肝纤维化患者抗病毒治疗前后肝组织纤维化分期和APRI的变化进行对比分析。结果 APRI与肝纤维化程度呈正比($P = 0.001$), APRI预测CHB进展为显著肝纤维化ROC曲线下面积为0.795, 而预测肝硬化的ROC曲线下面积为0.714($P = 0.003$), $APRI > 1.5$ 和 > 2 分别为显著肝纤维化和肝硬化的截断点, 其阳性预测值分别为96%和75%, 阴性预测值分别为44%和74%。CHB患者经抗病毒药物治疗后, 肝组织学检查结果显示其纤维化程度比治疗前明显减轻, 而APRI也明显降低。结论 APRI可作为预测CHB患者发生显著肝纤维化及肝硬化的指标之一。

关键词: 肝炎, 乙型, 慢性; 肝纤维化; 天冬氨酸氨基转移酶类; 血小板计数

Application of ratio index of aspartate aminotransferase and platelet ratio on liver fibrosis classification of patients with chronic hepatitis B

WEI Gong-xian, WANG Zhi-peng (Department of Clinical Laboratory, Beijing Changping Shahe Hospital, Beijing 102200, China)

Abstract: Objective To evaluate the aspartate aminotransferase (AST) and platelet (PLT) ratio in predicting classification of chronic hepatitis B (CHB) based on liver fibrosis. **Methods** Ishak staging of liver fibrosis of 178 cases with CHB was carried out, and AST, PLT levels were detected simultaneously and the ratio of AST and PLT (APRI) was calculated. By analysis of APRI receiver operating characteristic (ROC) area under the curve, the accuracy of prediction of significant fibrosis and cirrhosis and changes of liver fibrosis and APRI before and after antiviral treatment were analyzed. **Results** APRI was positively related to the degree of liver fibrosis ($P = 0.001$). The area under the ROC curve of APRI prediction of CHB progression to significant fibrosis was 0.795, while was 0.714 for prediction of progression to cirrhosis ($P = 0.003$). The cut-off points of prediction to significant liver fibrosis and cirrhosis was $APRI > 1.5$ and $APRI > 2$, with the positive predictive values as 96% and 75%, respectively, and negative value of 44% and 74%, respectively. After antiviral therapy, liver biopsy results of CHB patients confirmed that the degree of fibrosis was significantly improved, and APRI value was also reduced. **Conclusions** APRI can be taken as a predictor for CHB patients progressing to significant fibrosis and cirrhosis.

Key words: Hepatitis B, chronic; Liver fibrosis; Aspartate aminotransferases; Platelet count; Ratio

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)是临床常见传染病之一, 其重要病理特征之一为肝纤维化, CHB患者大部分存在肝纤维化现象。早期诊断和早期治疗肝纤维化是临床上治疗CHB的关键问题。无创伤检测系统是当前研究热点, 该系统尽管可以通过物理影像学及生物化学等无创手段实现肝

纤维化程度的评估, 但尚不能保证其灵敏性及准确性^[1-3]。因此, 2003年Wai等^[4]提出天门冬氨酸氨基转移酶/血小板指数(aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index, APRI, 即AST/PLT指数)作为肝纤维化、肝硬化预测的新指标, 该指标凭借操作简单易行、准确性高等特点, 受到广大研究者的青睐。本文评价AST与PLT比值在预测CHB肝纤维化

分级中的作用, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2011年1月至2013年1月本院诊治CHB肝纤维化患者178例, 其中男性121例, 女性57例, 年龄15~72岁, 平均年龄(35.32 ± 4.98)岁, ALT为(112.42 ± 83.23) U/L, AST为(72.98 ± 56.81) U/L, PLT为(167.82 ± 58.33) $\times 10^9$ /L, APRI为(1.37 ± 1.34)。

1.2 诊断标准 疾病诊断依据2011年慢性乙型肝炎防治指南^[5]。

1.3 排除标准 患者无严重心、肾、肺等器质性疾病, 无血液系统、免疫系统等疾病, 无代谢性疾病, 无丙型、丁型肝炎及酒精性肝病等其他肝脏疾病, 无肿瘤病史。

1.4 方法 随机选择178例CHB肝纤维化患者中的48例患者给予替比夫定600 mg治疗, 每日1次口服; 其余应用普通IFN- α 500 IU, 隔日1次, 肌肉注射, 疗程均为52周。所有患者均于治疗前、治疗52周行肝组织活检。178例CHB患者入院后1周内检测乙型肝炎病毒标志物(hepatitis B virus marker, HBV-M)、HBV DNA、PLT、ALB、TBil、AST、ALT指标, 并在完成肝组织活检后进行正规抗病毒治疗。根据AST、PLT结果计算APRI, 将其与CHB肝纤维化分期进行比较。利用APRI受试者工作特征曲线(ROC曲线)预测CHB纤维化严重程度, 将患者的性别、年龄、HBV-M、HBV DNA、PLT、ALB、TBil、AST、ALT等临床资料与肝纤维化程度进行比较。

1.5 检测指标 ALT正常上限(ULN)为65 U/L; AST ULN 43 U/L; TBil正常范围为3.4~24 90 μ mol/L; ALB正常范围为32~55 g/L。PLT正常范围为($100 \sim 300$) $\times 10^9$ /L。HBV DNA最低下限为300 拷贝/ml。由本院病理科3~5名具有5年以上工作经验的病理专家组成的诊断小组进行肝组织病理诊断, APRI

$=[(AST/ULN)/PLT] \times 100\%$ 。

1.6 评价标准 肝纤维化分期Ishak评分^[6,7]: F₀为无纤维化; F₁~F₂为轻度纤维化; F₃~F₄为中度纤维化; F₅~F₆为重度纤维化(肝硬化)。Ishak评分F₃~F₆在本研究中代表显著纤维化。

1.7 检测仪器及试剂 自动生物化学仪为CX5 PRO美国Beckman公司产品; Coulter GEN.S System为美国Beckman公司产品; 应用OBAS HBV Amplicor Monitor™试剂盒及Abbott酶免疫试剂。

1.8 统计学处理 采用SPSS 17.0统计学软件进行数据分析, 正态分布计量资料进行方差分析, 非正态分布计量资料采用中位数表示, 计数资料进行卡方检验。ROC曲线计算AUROC(曲线下面积), AUROC ≥ 0.7 为有诊断价值, 并将数值与AUROC = 0.5进行对比分析。最优截断点处计算阴性预测值(NPV)、阳性预测值(PPV)、特异度(SPE)、灵敏度(SEN)。P < 0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CHB肝纤维化患者临床和实验室指标比较 178例CHB肝纤维化患者中, F₀组、F₁~F₂组、F₃~F₄组、F₅~F₆组各组间有显著差异, APRI与CHB肝纤维化程度呈正比, 差异有统计学意义(P均<0.05), 见表1。

2.2 APRI的ROC曲线预测肝纤维化程度 预测显著肝纤维化ROC曲线: F₀~F₂组与F₃~F₆组比较, APRI AUROC为0.795(P = 0.001)。当APRI > 1.5时, SPE为97%, PPV为96%, NPV为44%; 预测肝硬化ROC曲线: F₀~F₄组与F₅~F₆组比较, APRI AUROC为0.714(P = 0.003)。当APRI > 2时, SPE为94%, PPV为75%, NPV为74%, 提示APRI可预测CHB患者肝纤维化程度, 在显著纤维化及肝硬化中的预测价值尤为显著。

2.3 治疗前后APRI与肝纤维化程度间关系比较 将应用替比夫定治疗的48例CHB肝纤维化患者治疗前后

表1 不同程度肝纤维化患者各项指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

	AST (U/L)	PLT ($\times 10^9$ /L)	APRI
F ₀ 组 (n = 31)	28 \pm 5	186 \pm 35	0.371 \pm 0.032
F ₁ ~F ₂ 组 (n = 36)	55 \pm 11	181 \pm 22	0.766 \pm 0.055
F ₃ ~F ₄ 组 (n = 55)	64 \pm 9	151 \pm 19	0.940 \pm 0.115
F ₅ ~F ₆ 组 (n = 56)	69 \pm 15	132 \pm 15	1.191 \pm 0.122
P	0.006	0.008	0.005

肝组织活检肝纤维化分期及APRI值进行比较,结果显示患者治疗前肝纤维化分期中位数为F₄,而治疗后为F₃;治疗前APRI为(1.292 ± 0.993)(0.617~19.023),治疗后APRI为(0.429 ± 0.099)(0.121~1.397)($P = 0.002$),提示APRI可间接评价CHB肝纤维化患者抗病毒治疗后肝组织学改善。

3 讨论

肝组织活检是目前临床诊断肝脏纤维化程度的金标准,其在准确性、灵敏性上较其他检测方法具有独特的优越性,在临床判断肝纤维化严重程度方面亦有较大价值,但其在临床应用中仍存在一定局限性,如费用高、属有创操作、严重时可出现并发症(如气胸、出血等)^[8,9],有时还可因操作人员经验有限使得取材部位不佳、取材组织破碎、病理切片制备不良等原因导致肝组织活检结果与患者实际病情不符等情况。正因这一技术的局限性使其在临床应用中受到限制,不能满足医生动态观察患者肝纤维化病情,制约了临床医生对患者肝纤维化程度的及时、准确掌握,影响了患者后续抗病毒药物治疗和疗效评定^[10]。因此如何早期安全、快速、准确、简便的肝纤维化检测方法成为临床医生的研究热点。

本研究中,APRI与CHB患者肝纤维化程度呈正比,是患者CHB肝纤维化进展为显著肝纤维化、肝硬化的重要预测指标。APRI预测CHB肝纤维化进展为显著肝纤维化ROC曲线下面积为0.795,而预测肝硬化的ROC曲线下面积为0.714,APRI > 1.5和> 2为显著肝纤维化和肝硬化的截断点时,其阳性预测值分别为96%和75%。因此,APRI可使肝纤维化、大部分肝硬化患者免受肝组织活检,同样达到预测肝脏纤维化程度目的。而且APRI获得方法简便、快速、准确,易于临床实践中推广应用。此外,本研究中行替比夫定抗病毒治疗的48例CHB肝纤维化患者治疗前、后的肝纤维化分期中位数及APRI值比较发现治疗后患者的肝纤维化程度及APRI较治疗前均明显改善($P < 0.01$)。

目前,国外已建立了许多非创伤性肝纤维化程度预测模型,这些模型多以临床症状、影像学和生物化学检查为评价基础,并取得了一定的成效,但由于这些模型在实际操作中繁琐、复杂,不易在临床实践中推广应

用。在众多研究方向中,血清学指标具有较大临床研究价值。有研究^[11,12]认为,APRI对CHB患者肝纤维化程度具有一定的预测价值,但其准确率低于对CHC的预测价值。另有研究^[13,14]认为,APRI可准确预测CHB肝纤维化患者显著肝纤维化,这与本研究结果一致。APRI凭借其操作简便易行、准确性高、无创等特点^[15],在肝纤维化预测中受到广大临床医师的青睐。

综上所述,APRI凭借其操作简便、计算简单、准确性高等优点,将有可能成为临床上预测CHB患者肝纤维化程度的重要方法之一,尤其是对于医疗条件相对较差的基层医院来说,更有利于患者肝纤维化的判断、诊断和治疗。

参考文献

- [1] 汪月娥, 计焱焱, 王虹. 血清学指标综合模型预测慢性乙型肝炎进展性肝纤维化[J]. 中华消化杂志, 2012, 32: 49-51.
- [2] Eurich D, Boas-Knoop S, Morawietz L, et al. Association of mannose-binding lectin-2 gene polymorphism with the development of hepatitis C-induced hepatocellular carcinoma[J]. Liver Int, 2011, 31: 1006-1012.
- [3] 刘平, 慕永平, 刘成海, 等. 加强肝纤维化的诊断与治疗研究[J]. 中华肝脏病杂志, 2012, 20: 561-562.
- [4] Wai CT, Greenon JK, Fontana IL, et al. A simple non-invasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C[J]. Hepatology, 2003, 38: 518-526.
- [5] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)[J]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2011, 3: 40-56.
- [6] Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis[J]. J Hepatol, 1995, 22: 696-699.
- [7] 慢性乙型肝炎抗病毒治疗专家委员会. 慢性乙型肝炎抗病毒治疗专家共识[J]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2010, 2: 44-51.
- [8] 蔡伟, 谢青, 周惠娟, 等. 天冬氨酸转氨酶与血小板比值在预测慢性乙型肝炎肝纤维化中的作用[J]. 诊断学理论与实践, 2009, 8: 147-148.
- [9] 胡锡琪. 肝穿刺活组织检查是评估肝纤维化的金标准[J]. 中华肝脏病杂志, 2012, 20: 568-570.
- [10] Tong MJ, Pan CQ, Hann HW, et al. The management of chronic hepatitis B in Asian Americans[J]. Dig Dis Sci, 2011, 56: 3143-3162.
- [11] Wai CT, Cheng CL, Wee A, et al. Non-invasive models for predicting histology in patients with chronic hepatitis B[J]. Liver Int, 2006, 26: 666-672.
- [12] Shin WG, Park SH, Jang MK, et al. Aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI) can predict liver fibrosis in chronic hepatitis B[J]. Dig Liver Dis, 2008, 40: 267-274.
- [13] 王忠. 天冬氨酸氨基转移酶与血小板比值指数在预测慢性乙型肝炎肝纤维化中的临床意义[J]. 中国医师进修杂志, 2011, 34: 58-59.
- [14] 廖宝林, 林思炜, 张复春. 慢性乙型肝炎患者ALT、HBV DNA及血清肝纤维化标志物与肝纤维化程度的关系[J]. 临床肝胆病杂志, 2012, 28: 657-660.
- [15] 王伟, 杨方, 魏倪. 临床诊断的慢性乙型肝炎病毒携带者肝纤维化程度的非创伤性评价[J]. 中华传染病杂志, 2012, 30: 29-32.

收稿日期: 2013-01-27