

ARFI、Forns指数、FIB-4和APRI无创诊断慢性乙型病毒性肝炎肝纤维化的研究

刘京^{1,2}, 刘映霞¹, 董常峰¹, 姚思敏¹, 李莎茜¹, 袁静¹, 陈川铁², 赵美芬², 林益敏¹, 彭忠田² (1.深圳市第三人民医院 感染科, 感染性疾病国家重点学科, 广东 深圳 518112; 2.南华大学第一临床学院 感染科, 湖南 衡阳 421001)

摘要: 目的 声辐射力脉冲成像技术 (ARFI) 及血清学诊断模型 (Forns指数、FIB-4、APRI) 对慢性乙型病毒性肝炎肝纤维化评估的价值。方法 111例确诊为慢性乙型病毒性肝炎患者, 根据肝组织活检病理分期结果分组: 无明显肝纤维化组 (S_0 、 S_1) 40例, 明显肝纤维化组 ($\geq S_2$) 48例、早期肝硬化组 (S_4) 23例。每例患者同期进行ARFI、Forns指数、FIB-4、APRI的评估。比较无创诊断模型与肝脏病理的相关性, 并根据受试者工作特征曲线 (ROC) 分析无创诊断模型对肝纤维化的诊断价值。结果 ARFI、Forns指数、FIB-4、APRI 4种无创诊断方法与肝组织活检具有良好的一致性, 其皮尔逊相关系数 (Pearson correlation coefficient) 分别为0.882、0.639、0.589、0.418。明显肝纤维化组 ($\geq S_2$) 及早期肝硬化组, ARFI的诊断价值均优于FIB-4 ($Z = 2.882$, $P = 0.004$; $Z = 3.215$, $P = 0.001$)、APRI ($Z = 4.850$, $P < 0.001$; $Z = 3.198$, $P = 0.001$)、Forns指数 ($Z = 2.182$, $P = 0.029$; $Z = 2.798$, $P = 0.005$)。结论 ARFI对明显肝纤维化及早期肝硬化的诊断具有较高的价值, 值得推广。

关键词: 无创诊断; 慢性乙型病毒性肝炎; 肝纤维化

ARFI, Forns index, FIB-4 and APRI diagnosis liver fibrosis in patients with chronic liver diseases

LIU Jing^{1,2}, LIU Ying-xia¹, DONG Chang-feng¹, YAO Si-min¹, LI Sha-xi¹, YUAN Jing¹, CHEN Chuan-tie², ZHAO Mei-fen², LIN Yi-min¹, PENG Zhong-tian² (1.Department of Infectious Diseases, Third People's Hospital of Shenzhen, Shenzhen 518112, China; 2.Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Nanhua University, Hengyang 421001, China)

Abstract: Objective To assessment the value of acoustic radiation force impulse (ARFI) and serological diagnosis model (Forns index, FIB-4, APRI) to liver fibrosis of chronic hepatic B. **Methods** Total of 111 patient confirmed as CHB, divided into groups according to the result of the liver biopsy: no significant liver fibrosis group (S_0 , S_1) 40 cases, significantly fibrosis group ($\geq S_2$) 48 cases, early cirrhosis group (S_4) 23 cases. During the same period, each patient with the assessment of ARFI, Forns index, Fib-4 and APRI. Compared the correlation of noninvasive diagnosis model and liver biopsy. Moreover, analysis the diagnostic value of noninvasive liver fibrosis model to the liver fibrosis according to the receiver-operating characteristic curve. **Results** ARFI, Forns index, FIB-4, APRI, the four kinds of noninvasive diagnostic method has a good consistency with liver biopsy, and their Pearson correlation coefficient were 0.882, 0.639, 0.589, 0.418. The assessment value of ARFI to significantly fibrosis group ($\geq S_2$) was superior to FIB-4 ($Z = 2.882$, $P = 0.004$; $Z = 3.215$, $P = 0.001$), APRI ($Z = 4.850$, $P < 0.001$; $Z = 3.198$, $P = 0.001$), Forns index ($Z = 2.182$, $P = 0.029$; $Z = 2.798$, $P = 0.005$). **Conclusions** The assessment value to significantly fibrosis and early cirrhosis of ARFI is higher than others and worthy of promotion.

Key words: Noninvasive diagnosis; Chronic Hepatic B; Liver fibrosis

肝纤维化是细胞外基质在肝脏过度堆积的慢性炎症过程,是肝病发展为肝硬化的必经阶段。肝纤维化甚至早期肝硬化经过有效的治疗可以逆转^[1],因此及早对肝纤维化的程度进行判断对慢性肝病的治疗及预后具有至关重要的意义。目前,对于肝纤维化诊断的金标准仍是肝组织活检。然而,由于肝组织活检取材的不足,容易造成漏诊,因其有创性,存在出血、疼痛、内脏受损等严重并发症发生的风险,甚至危及生命,不利于临床普及。为了弥补肝组织活检的不足,国内外学者关于肝纤维化诊断的影像学及血清学无创诊断模型的建立做了大量的研究。本研究旨在运用现有的血清学诊断模型及目前先进的超声弹性检测手段对肝纤维化程度进行评估,以期临床提供简便、可靠、经济的诊断方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2012年2月至2013年6月于深圳市第三人民医院诊断为慢性乙型病毒性肝炎的患者111例,疾病诊断符合《慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)》^[2],经深圳市第三人民医院伦理委员会批准,患者知情同意的基础上行肝组织活检;排除标准:丙型肝炎病毒感染、Wilson病、自身免疫性肝病、酒精性肝病、合并HIV感染、糖尿病、抗胰蛋白酶缺乏症、SLE。

1.2 组织学检查 所有患者行肝组织活检,肝组织长度(16.67 ± 1.60) mm,常规石蜡切片进行HE、Masson及网织纤维染色,由三位病理医师集中进行盲法阅片,如意见不统一时,重复阅片,至达成一致。参照Scheuer分级标准对肝纤维化程度进行分期,S₀:无肝纤维化;S₁:汇管区纤维化扩大,局限于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:纤维间隔伴有小叶结构紊乱,无肝硬化;S₄:为早期肝硬化。

1.3 血清学及影像学检查 所有行肝组织活检的患者在知情同意的基础上同期留取血标本,血清存于一80℃的冰箱中,采用全自动生化分析仪行ALT、AST、GGT、CHOL检测,采用全自动血细胞分析仪行PLT计数检测,当天采用西门子Acuson S2000高档彩色超声诊断仪对患者进行检查。FIB-4计算

公式:[年龄(yrs) × AST(U/L)]/[PLT计数(×10⁹/L) × ALT(U/L)^{1/2}]^[3];Forns指数计算公式:7.811 - 3.131 × ln[PLT计数(×10⁹/L)] + 0.781 × ln[GGT(U/L)] + 3.467 × ln[年龄(yrs)] - 0.014 × CHOL(mg/dl)^[4];APRI计算公式:[AST(U/L)/AST正常值上限]/PLT计数(10⁹/L) × 100^[5]。

1.4 统计学分析 应用MedCalc for Windows 11.4及SPSS 19.0统计软件进行统计学处理。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布的连续性变量采用中位数和1、3四分位数表示;组间均数比较采用LSD-*t*检验;相关性分析采用Spearman等级相关分析;应用受试者工作特征曲线分析方法评价诊断方法的诊断价值和划定截断值;*P* < 0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入组患者实验室检查及病理特征 入组的患者平均年龄39岁,其中男性83例(75%),女性28例(25%)。肝组织活检的标本平均长度为16.67 mm。肝纤维化分期S₀期9例(8%)、S₁期31例(28%)、S₂期22例(20%)、S₃期26例(23%)、S₄期23例(21%)。肝脏炎症反应轻微,见表1。

表1 111例慢性乙型病毒性肝炎患者临床及病理特征

变量	结果
性别[n(%)]	男性 83(75)
	女性 28(25)
年龄[岁(M)]	38(32~44)
血小板计数[10 ⁹ /L(M)]	165(114~208)
ALT[U/L(M)]	29(19~43)
AST[U/L(M)]	26(21~34)
GGT[U/L(M)]	21(16~31)
CHOL[mg/dl(M)]	4.2(3.9~4.6)
肝病理组织长度(mm, $\bar{x} \pm s$)	16.67 ± 1.60
肝纤维化分级[n(%)]	S ₀ 9(8)
	S ₁ 31(28)
	S ₂ 22(20)
	S ₃ 26(23)
	S ₄ 23(21)

2.2 肝纤维化分期与ARFI、Forns指数、FIB-4、APRI相关性 4种无创诊断方法与肝组织活检之间均显示了良好的相关性(*P*均 < 0.001),见表2。

2.3 四种方法对肝纤维化分级的评估 将ARFI、Forns指数、FIB-4、APRI分别对不同程度肝纤维化通过

表 2 慢性乙型病毒性肝炎患者四种无创诊断方法与肝组织活检的相关性分析

无创诊断方法	相关系数	95%CI	P
ARFI	0.882	0.831 ~ 0.918	< 0.001
Forns指数	0.639	0.600 ~ 0.740	< 0.001
FIB-4	0.589	0.448 ~ 0.702	< 0.001
APRI	0.415	0.248 ~ 0.668	< 0.001

受试者工作特征曲线的方法进行评估，ARFI对 $\geq S_2$ 、 S_4 的诊断性能最好，ROC曲线下面积（AUC）分别为0.93、0.98；当ARFI的截断值分别为1.30 m/s、1.63 m/s时，其对纤维化 $\geq S_2$ 、 $\geq S_4$ 的诊断准确性分别为0.89和0.96。对纤维化 $\geq S_2$ 的诊断性能其次为Forns指数 $>$ FIB-4 $>$ APRI；Forns指数、FIB-4和APRI对纤维化 S_4 均有较好的诊断性能，差异均无统计学意义，见表3和图1。在无明显肝纤维化组，ARFI的剪切波速度均值为1.13 m/s，与明显肝纤维组（1.60 m/s）、早期肝硬化组（2.03 m/s）比较，差异有显著统计学意义（ $P < 0.001$ ）。

明显肝纤维化组（ $\geq S_2$ ），ARFI的诊断价值优于FIB-4（ $Z = 2.882$ ， $P = 0.004$ ）、APRI（ $Z = 4.850$ ， $P < 0.001$ ）、Forns指数（ $Z = 2.182$ ， $P = 0.029$ ）；FIB-4与Forns指数的诊断价值区别不大（ $Z = 1.538$ ， $P = 0.124$ ）；APRI的诊断性能最低（APRI-FIB-4： $Z = 3.483$ ， $P = 0.003$ ；APRI-Forns指数： $Z = 2.182$ ， $P = 0.029$ ）。肝硬化组（ S_4 ），ARFI的诊断价值优于FIB-4（ $Z = 3.215$ ， $P = 0.001$ ）、APRI（ $Z = 3.198$ ， $P = 0.001$ ）、Forns指数（ $Z = 2.798$ ， $P = 0.005$ ）；APRI与FIB-4及Forns指数的诊断价值区别不大（ $Z = 0.00557$ ， $P =$

0.971； $Z = 0.560$ ， $P = 0.576$ ）；FIB-4与Forns指数的区别亦不大（ $Z = 0.888$ ， $P = 0.374$ ）。

3 讨论

慢性乙型病毒性肝炎发展为肝硬化，肝纤维化是必经阶段，准确判断肝纤维化程度对指导临床合理用药及监测药物疗效具有重要的意义。目前肝组织活检作为判断肝纤维化程度的金标准存在自身的不足，无创诊断技术代替肝组织活检已成为研究的热点。脉冲声辐射力成像（ARFI）是一种包括声

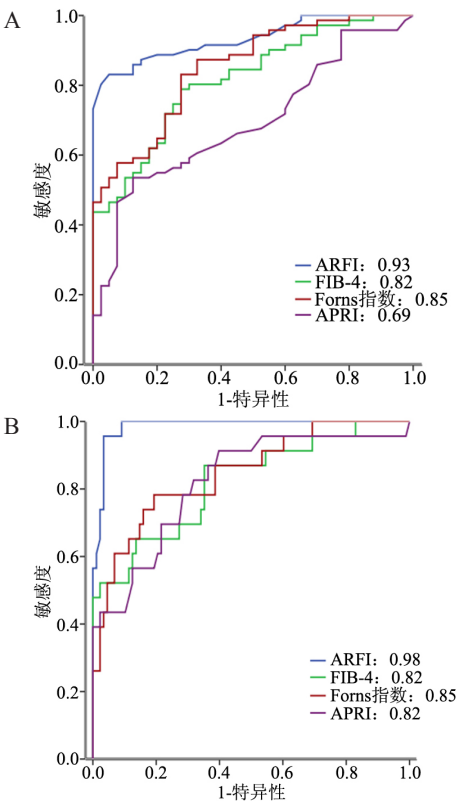


图 1 ARFI、Forns指数、FIB-4、APRI 分别对不同程度肝纤维化患者的受试者工作特征曲线
注：A为明显肝纤维化（ $\geq S_2$ ）；B为早期肝硬化（ S_4 ）

表 3 四种无创诊断方法评估CHB肝纤维化结果比较

无创诊断方法	纤维化分级	AUC (95%CI) ^a	截断值	Se	Sp	PPV	NPV	准确性
ARFI (m/s)	$\geq S_2$	0.93 (0.89-0.98)	1.30	0.83	0.95	0.97	0.72	0.89
	$= S_4$	0.98 (0.97-1.00)	1.63	0.97	0.88	0.99	0.99	0.96
Forns指数	$\geq S_2$	0.85 (0.78-0.92)	6.51	0.83	0.73	0.84	0.71	0.80
	$= S_4$	0.85 (0.75-0.94)	7.89	0.78	0.81	0.51	0.93	0.80
FIB-4	$\geq S_2$	0.82 (0.74-0.89)	0.99	0.79	0.73	0.84	0.66	0.73
	$= S_4$	0.82 (0.72-0.93)	1.33	0.87	0.65	0.39	0.95	0.70
APRI	$\geq S_2$	0.69 (0.60-0.78)	0.49	0.54	0.88	0.88	0.52	0.66
	$= S_4$	0.82 (0.74-0.89)	0.36	0.91	0.60	0.38	0.96	0.67

注：^a在 $\alpha = 0.05$ 检验水平，数值与曲线下面积0.5比较，差异均有统计学意义（ P 均 < 0.05 ），应用预设的定量指标来判断依据该种分级的界值点所作出的诊断效果是否令人满意；Se：敏感性；Sp：特异性；PPV：阳性预测值；NPV：阴性预测值

触诊组织量化(virtual touch quantification, VTQ)和声触诊组织成像(virtual touch tissue imaging)的新的弹性成像技术。研究表明FibroScan作为一种无创诊断技术,对明显肝纤维化(AUC = 0.84)、严重肝纤维化(AUC = 0.89)及肝硬化(AUC = 0.94)具有较高的诊断价值^[6]。本研究中,ARFI对于明显肝纤维化及肝硬化的AUC分别为0.93及0.98,比FibroScan具有更高的诊断性能。FibroScan易受高体重指数的影响^[7],ARFI克服了这一不足^[8]且能避开胆囊、血管等影响肝纤维化结果的因素,能够动态观察肝脏弹性程度,ARFI与FibroScan相比,其所需的检查时间更短且成功率更高。

本研究中,ARFI和现有的血清学无创诊断模型Forns指数、FIB-4、APRI与肝组织活检均具有良好的一致性,其中ARFI的相关性更高(0.882),对明显肝纤维化和早期肝硬化的判断具有较高的诊断价值。然而,本研究各肝纤维化阶段样本量偏少,结果的准确性尚需经大样本研究证实。ARFI的各组均值及截断值随着肝纤维化程度的增加,其值也逐渐增加(肝纤维化分期S₂、S₃、S₄的均值为1.60、1.74、2.03 m/s,截断值分别为1.30、1.44、1.63 m/s),表明ARFI值受肝脏病理分期的影响,肝纤维化程度越重,ARFI值越快,且肝纤维化程度越重,其截断值及均值剪切波速度增幅较大。Ioan Sporea等^[9]在其研究中显示肝脏病理分期F₁、F₂、F₃、F₄对应的剪切波速度截断值分别为1.19、1.34、1.61、2.00 m/s,与这一说法具有一致性。由此可以推断,肝纤维化程度越重,其肝脏弹性变化程度及病情发展速度越快,及早对肝纤维化程度进行判断及治疗对预后具有重要意义。本研究中,对各肝纤维化分级的AUC均> 0.90,显示了区分明显肝纤维化与肝硬化具有较高的价值,其结果与黄婷等^[10]的研究具有一致性。

Forns指数包括年龄、血小板计数、胆固醇水平、GGT, Forns等^[4]将其应用于建模组与验证组,其AUC分别为0.86和0.81。本研究中, Forns指数对于明显肝纤维化及早期肝硬化的AUC分别为

0.85、0.85,其可靠性较FIB-4(AUC分别为0.82、0.82)、APRI(AUC分别为0.69、0.82)略胜一筹。AGüzelbulut等^[11]将其用于CHC患者肝硬化的检测, AUC为0.879,显示了类似的结果。

综上所述,ARFI、Forns指数、FIB-4、APRI与肝纤维化程度分级具有较高的一致性,可以用于评价肝纤维化严重程度的分级,其中ARFI对不同肝纤维化程度的分级均有较好诊断价值,其诊断准确性优于其他3种血清诊断模式。本研究为临床无创诊断肝纤维化的分级及治疗、疗效的监测,提供了重要的参考依据。

参考文献

- [1] 周伯平, 崇雨田. 病毒性肝炎[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011, 676-677.
- [2] 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.
- [3] Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV confection[J]. Hepatology, 2006, 43: 1317-1325.
- [4] Forns X, Ampurdanes S, Llovet JM, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model[J]. Hepatology, 2002, 36: 986-992.
- [5] Wai CT, Greenon JK, Fontana RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C[J]. Hepatology, 2003, 38: 518-526.
- [6] Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis[J]. Gastroenterology, 2008, 134: 960-974.
- [7] Castera L, Foucher J, Bernard PH, et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13369 examinations[J]. Hepatology, 2010, 51: 828-835.
- [8] Rifai K, Cornberg J, Mederacke I, et al. Clinical feasibility of liver elastography by acoustic radiation force impulse imaging (ARFI)[J]. Dig Liver Dis, 2011, 43: 491-497.
- [9] Sporea I, Sirli R, Popescu A, et al. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI)--a new modality for the evaluation of liver fibrosis[J]. Med Ultrason, 2010, 12: 26-31.
- [10] 黄婷, 刘映霞, 董常峰, 等. 声触诊组织成像与量化技术评价慢性肝病肝纤维化分期的研究[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2012, 6: 283-287.
- [11] AGüzelbulut F, Çetinkaya ZA, Sezıklı M, et al. AST-platelet ratio index, Forns index and FIB-4 in the prediction of significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C[J]. Turk J Gastroenterol, 2011, 22: 279-285.