

Fibroscan与谷草转氨酶-血小板指数 (APRI) 诊断肝纤维化的价值

秦金环, 张国栋, 白留江, 徐伟锋, 林晓青 (平煤神马医疗集团总医院 感染性疾病科, 河南 平顶山 467000)

摘要:目的 研究Fibroscan与APRI诊断年龄>40岁且ALT持续正常的慢性乙型肝炎患者肝纤维化程度的价值。方法 对138例符合条件的患者行肝脏活检确定病理分级。测定LSM值及APRI值, 分析这两种方法诊断2级以上肝纤维化的ROC曲线下面积($F \geq 2$, $F0 \sim F1$ 与 $F2 \sim F4$ 对比), 从而判断这两种方法的诊断价值, 并将两种方法进行并联实验、串联实验, 以研究联合两种方法的诊断价值。结果 Fibroscan诊断2级以上肝纤维化的AUROC为0.880, 其cutoff值为6.95 kPa, 敏感度为88.9%, 特异性为76.3%。APRI诊断2级以上肝纤维化的AUROC为0.865, 其cutoff值为0.58, 敏感度为73.3%, 特异性为81.7%。两种方法并联诊断2级以上肝纤维化敏感度为97.78%, 特异性为68.82%, 阳性预测值为60.27%, 阴性预测值为98.46%; 串联诊断2级以上肝纤维化敏感度为60.00%, 特异性为91.40%, 阳性预测值为77.14%, 阴性预测值为82.52%。结论 应用Fibroscan和APRI这两种无创诊断肝纤维化的方法可以较好的诊断年龄>40岁且ALT持续正常的慢性乙型肝炎患者肝纤维化程度。

关键词: Fibroscan; APRI; 肝纤维化; 肝炎, 乙型, 慢性

The diagnostic value of Fibroscan and APRI in liver fibrosis

QIN Jin-huan, ZHANG Guo-dong, BAI Liu-jiang, XU Wei-feng, LIN Xiao-qing (General Hospital of China Pingmei Shenma Medical Group, Pingdingshan City, 467000 Henan Province, China)

Abstract: Objective To discuss the diagnostic value of Fibroscan and APRI in liver fibrosis of chronic hepatitis B patients with age>40 years old and continuous normal ALT. **Methods** Total of 138 cases were undergone liver biopsy to determine the pathological grade. The value of LSM and APRI were detected and compared, the area under the receiver operating curve (AUROC) were analyzed for the diagnosis of significant liver fibrosis ($F \geq 2$, $F0 \sim F1$ vs $F2 \sim F4$). Then the two methods were done by parallel experiments and series of experiments to discuss the diagnostic value of combined method. **Results** AUROC of LSM for significant liver fibrosis was 0.880, the sensitivity was 88.9% and the specificity was 76.3%. The AUROC of APRI for significant liver fibrosis was 0.865, the sensitivity was 73.3% and the specificity was 68.82%. The sensitivity of two methods in parallel diagnosis of significant liver fibrosis was 97.78%, the specificity was 68.82%, the positive predictive value was 60.27%, and the negative predictive value was 98.46%. The sensitivity for two methods in tandem diagnosing significant liver fibrosis was 60.00%, the specificity was 91.40%, the positive predictive value was 77.14%, and the negative predictive value was 82.52%. **Conclusions** The application of fibroscan and APRI can better diagnose liver fibrosis of patients with chronic hepatitis B, who were older than 40 and with continuous normal ALT.

Key words: Fibroscan; APRI; Liver fibrosis; Hepatitis B; Chronic

目前, 抗病毒治疗已经成为慢性乙型肝炎的主要治疗方法。对于年龄>40岁且ALT持续正常的慢性乙型肝炎患者, 国内外多个指南均建议先进行肝活组织检查了解肝组织炎症坏死或肝纤维化程度, 才能决定是否开始抗病毒治疗^[1,2]。在临床实

践中, 肝活组织检查的风险性、创伤性限制了它的应用。因此, 寻找可靠的无创诊断肝纤维化的方法成为临床需要。Fibroscan是一种基于瞬时弹性成像技术发展而来的通过检测肝硬度值(liver stiffness measurement, LSM)来评价肝纤维化的方法^[3]; APRI是一种利用生化指标评价肝纤维化的方法^[4]。联合应用这两种方法能较好的评价上述患者的肝纤

维化程度,为是否开始抗病毒治疗提供依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 138例患者均为平煤神马医疗集团总医院感染性疾病科2010年7月到2014年2月期间的门诊患者,其中男性98例,女性40例,年龄40~65岁。诊断符合中华医学会肝病学分会、感染病学分会联合修订的《慢性乙型肝炎防治指南(2010版)》^[1]并符合以下条件:6个月内未服用降转氨酶药物,ALT < 40 U/L, 1×10^5 拷贝/ml < 血清乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸(HBV DNA) < 1×10^9 拷贝/ml,无糖尿病、高血压等慢性疾病,排除合并甲、丙、丁、戊型肝炎者,排除合并其他嗜肝病毒感染及自身免疫性肝炎、失代偿期肝硬化、脂肪肝、肝癌、酗酒者。

1.2 检测方法 使用美国Bard公司穿刺枪及配套穿刺针在彩超定位、监测下进行肝活检,由本院高年资病理科医师判断病理分期,活检结果按Metavir分期法分为F0~F4五期^[5]。所有患者均在肝活检前3日内检测肝功能、血常规、HBV DNA、乙型肝炎病毒血清标记物等指标并进行Fibroscan肝脏弹性检测。肝功能指标使用美国贝克曼库尔特公司CX5 PRO全自动生化分析仪及其配套试剂检测;PLT使用希森美康XS-800i全自动血常规仪检测。HBsAg、HBeAg、抗HBc等使用上海科华生物工程股份有限公司酶联免疫试剂盒检测。HBV DNA采用荧光定量PCR检测(上海科华生物工程股份有限公司提供试剂,检测下限为 5×10^2 IU/ml)。

1.3 肝脏弹性检测 由本院经培训的医师使用购自法国Echosens公司的FibroScan502仪器M探头对患者进行LSM检测。严格按照操作流程进行检测。LSM值最终结果是十次测量数据的中位值,单位为kPa。

1.4 APRI计算 $APRI = [(AST/ULN) / PLT (10^9/L)] \times 100^{[4]}$ 。其中ULN指AST正常值上限(Upper limits of normal, ULN),本院检测正常值上限值为40 U/L。

1.5 统计学方法 使用SPSS 19.0统计学软件进行统计学分析。计量资料用中位数(最小值~最大值)表示。使用受试者工作曲线(receiver operating curve, ROC)、95%可信区间(95% CI)、ROC曲线下面积(areas under ROC, AUROC)表示Fibroscan、APRI诊断2级以上肝纤维化(F ≥ 2, F0~F1与F2~F4对比)的准确性。选择约登指数(敏感度+特异性-1)的最大值所对应的LSM值、APRI值作为肝纤维化不同分期的最佳截断(cut off)值。

2 结果

2.1 肝组织病理分期结果 F0: 41例; F1: 52例; F2: 21例; F3: 19例; F4: 5例。病理分期 ≥ F2者共45例,占32.61%。

2.2 Fibroscan诊断2级以上肝纤维化的价值 Fibroscan诊断2级以上肝纤维化的AUROC为0.880(95% CI: 0.825~0.935),其cutoff值为6.95 kPa,对应的敏感度为88.9%,特异性为76.3%,见图1。

2.3 APRI诊断2级以上肝纤维化的价值 APRI诊断2级以上肝纤维化的AUROC为0.865(95% CI: 0.802~0.927),其cutoff值为0.58,对应的敏感度为73.3%,特异性为81.7%,见图2。

2.4 Fibroscan与APRI联合诊断2级以上肝纤维化的价值 138例患者测定LSM与APRI后采用并联(平行)试验方法诊断2级以上肝纤维化结果:敏感度为97.78%(44/45),特异性为68.82%(64/93),阳性预测值为60.27%(44/73),阴性预测值为98.46%(64/93);采用串联(系列)试验方法诊断2级以上肝纤维化结果:敏感度为60.00%

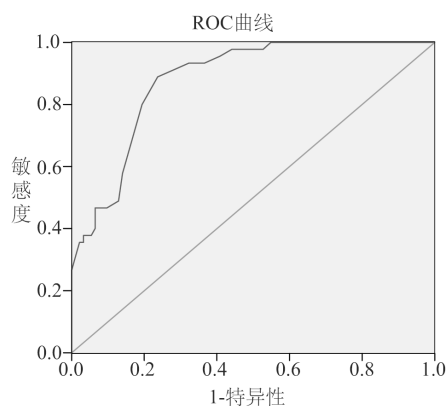


图1 Fibroscan 诊断2级以上肝纤维化 ROC 曲线

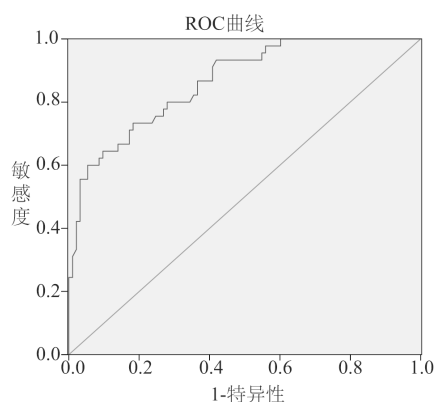


图2 APRI 诊断2级以上肝纤维化 ROC 曲线

(27/45), 特异性为91.40% (85/93), 阳性预测值为77.14% (27/35), 阴性预测值为82.52% (85/103)。

3 讨论

统计数据显示我国1~59岁人群HBsAg携带率为7.2%^[6]。慢性乙型肝炎导致的肝纤维化若得不到及时治疗, 将逐步进展至肝硬化、肝癌。在本研究中, 年龄>40岁的ALT正常的慢性乙型肝炎患者中, 有32.61%肝纤维化病理分期 \geq F2, 与相关结果研究相似^[7]。能否准确诊断此类患者的肝纤维化程度, 将影响治疗方案的制定及预后。长期以来, 临床上采用肝组织来判断肝纤维化程度, 但这种方法的创伤性及潜在的风险限制了其应用。

Fibroscan是利用振动控制的瞬时弹性成像技术来获得肝脏的弹性数值, 弹性数值越大, 表示肝组织硬度值越大, 是一种无创诊断肝纤维化程度的方法。在本研究中, Fibroscan诊断年龄>40岁的ALT正常的慢性乙型肝炎患者2级以上肝纤维化的AUROC为0.880 (95% CI: 0.825~0.935), 与相关研究结果相似^[8], 说明Fibroscan对此类患者肝纤维化程度有诊断价值。

AST和PLT是慢性乙型肝炎患者出现显著肝纤维化的重要影响因素^[9-14], APRI综合了这两种因素, 是一种无创诊断肝纤维化程度的血清学方法。在本研究中, APRI诊断年龄>40岁的ALT正常的慢性乙型肝炎患者2级以上肝纤维化的AUROC为0.865 (95% CI: 0.802~0.927), 与Shin等研究结果相似^[15]。说明APRI对此类患者肝纤维化程度也有诊断价值, 但是其AUROC较Fibroscan小, 说明其诊断价值较Fibroscan小。

有学者建议将Fibroscan与血清学检测联合起来可提高无创方法诊断肝纤维化的效力^[16]。为进一步了解Fibroscan和APRI对年龄>40岁的ALT正常的慢性乙型肝炎患者肝纤维化诊断的意义, 本研究将两种方法联合起来, 发现并联(平行)试验敏感度比任何一种方法均高, 达到97.78%; 特异性下降, 只有68.82%; 串联(系列)试验后敏感度下降, 为60.00%、特异性升高, 为91.40%。说明这两种方法并联可以提高诊断的敏感度, 串联可以提高诊断的特异性。尤其是两种方法并联后阴性预测值为98.46%, 说明得到两种方法均为阴性的结果几乎可以排除此类患者诊断2级以上肝纤维化。

综上所述, 联合应用Fibroscan和APRI这两种无创诊断肝纤维化的方法可以在一定程度上减少或者

避免年龄>40岁的ALT正常的慢性乙型肝炎患者肝组织活检, 从而在减少患者创伤痛苦的基础上准确诊断肝纤维化程度, 为是否开始抗病毒治疗提供依据, 但尚需进一步增加病例数来证实。

参考文献

- [1] 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2010年最新版[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2011, 5: 79-100.
- [2] European Association For The Study of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection[J]. J Hepatol, 2012, 57: 167-185.
- [3] Vergniol J, de Ledinghen V. Transient elastography (FibroScan): a new tool in hepatology[J]. Presse Med, 2009, 38: 1516-1525.
- [4] Thabut D, Simon M, Myers RP. Noninvasive prediction of fibrosis in patients with chronic hepatitis C[J]. Hepatology, 2003, 37: 1220-1221.
- [5] Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group[J]. Hepatology, 1996, 24: 289-293.
- [6] Liang XF, Bi SL, Yang WZ, et al. Reprint of: Epidemiological serosurvey of Hepatitis B in China--declining HBV prevalence due to Hepatitis B vaccination[J]. Vaccine, 2013, 31: 121-128.
- [7] Chao DT, Lim JK, Ayoub WS, et al. Systematic review with meta-analysis: the proportion of chronic hepatitis B patients with normal alanine transaminase \leq 40 IU/L and significant hepatic fibrosis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2014, 39: 349-358.
- [8] Marcellin P, Ziol M, Bedossa P, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B[J]. Liver Int, 2009, 29: 242-247.
- [9] 孝奇, 刘志权, 冯军花, 等. FibroScan对慢性乙型肝炎肝纤维化患者的应用价值及ALT、AST对其诊断的影响[J]. 临床肝胆病杂志, 2012, 28: 654-656.
- [10] 魏功贤, 王志鹏. 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[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2013, 5: 50-52.
- [11] 张大鹏, 陈敏, 刘阳, 等. 声辐射力脉冲成像和天冬氨酸转氨酶与血小板比值诊断酒精性肝病肝纤维化程度的价值[J]. 临床超声医学杂志, 2014, 16: 235-238.
- [12] 袁迎春, 张效敏, 蔡咏梅, 等. 慢性乙型肝炎弹性扫描值与肝纤维化四项指标以及Plt和AFP的相关性[J]. 江苏医药, 2014, 40: 2733-2735.
- [13] 王明贤, 胡秋芳, 李粒, 等. 慢性乙型肝炎患者血清AST/ALT比值与甲状腺激素的关系探讨[J]. 中国医药指南, 2012, 10: 499-501.
- [14] 刘京, 刘映霞, 董常峰, 等. ARII、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[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2014, 6: 18-21.
- [15] 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.
- [16] Castéra L, Foucher J, Bernard PH, et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations[J]. Hepatology, 2010, 51: 828-835.

收稿日期: 2015-01-06