

亮氨酸氨基肽酶联合APRI评分、FIB-4指数对慢性乙型肝炎肝纤维化及早期肝硬化的预测价值

董海航¹, 涂钰莹¹, 周春梅¹, 蔡雨洁², 张会芹¹, 张引强¹ (1. 中国中医科学院西苑医院 肝病科, 北京 100091; 2. 山西中医药大学 研究生院, 山西 太原 030000)

摘要: 目的 探讨亮氨酸氨基肽酶(leucine aminopeptidase, LAP)联合纤维化-4(fibrosis-4, FIB-4)指数和天冬氨酸氨基转移酶与血小板比值(aspartate aminotransferase to platelet ratio, APRI)评分在慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)肝纤维化及早期肝硬化诊断中的价值。方法 以2018年1月1日至2023年12月1日就诊于中国中医科学院西苑医院肝病科的857例行肝脏瞬时弹性成像(transient elastography, TE)检查的CHB患者为研究对象, 根据肝脏硬度值(liver stiffness measurement, LSM)将患者分为F0期组(LSM < 7.3 kPa, 330例)、F1~F2期组(7.4 kPa ≤ LSM < 12.3 kPa, 302例)、F3期组(12.4 kPa ≤ LSM < 17.4 kPa, 75例)及F4期组(LSM ≥ 17.5 kPa, 140例)。记录各组患者的生物化学指标, 计算FIB-4指数及APRI评分。应用多元Logistic回归分析构建LAP、FIB-4指数、APRI评分联合预测模型, 采用受试者工作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线评估LAP、FIB-4指数、APRI评分及联合模型对CHB肝纤维化和早期肝硬化的预测价值。结果 F0期组、F1~F2期组、F3期组及F4期组患者LAP(中位数: 48.00 U/L比52.00 U/L比55.00 U/L比57.00 U/L)、FIB-4指数(中位数: 0.95比1.16比1.32比2.42)、APRI评分(中位数: 0.23分比0.28分比0.34分比0.54分)差异均有统计学意义(P 均< 0.05)。构建的LAP、FIB-4指数、APRI评分预测肝纤维化及早期肝硬化的联合预测模型为 $Y = 1 / (0.13486 - 0.002 \times \text{LAP} - 0.011 \times \text{APRI} - 0.009 \times \text{FIB-4})$, 其预测重度肝纤维化(F3期)、早期肝硬化(F4期)的ROC曲线下面积分别为0.635、0.849。结论 LAP、APRI评分及FIB-4指数对CHB不同程度肝纤维化及早期肝硬化有一定诊断价值, 三者联合预测模型对重度肝纤维化(F3期)及早期肝硬化(F4期)预测价值较高。

关键词: 亮氨酸氨基肽酶; 肝炎, 乙型, 慢性; 肝纤维化; 肝硬化

Predictive value of leucine aminopeptidase combined with APRI and FIB-4 on chronic hepatitis B associated liver fibrosis and early cirrhosis

Dong Haihang¹, Tu Yuying¹, Zhou Chunmei¹, Cai Yujie², Zhang Huiqin¹, Zhang Yinqiang¹ (1. Department of Liver Diseases, Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China; 2. Graduate School, Shanxi University of Chinese Medicine, Shanxi Taiyuan 030000, China)

Abstract: Objective To investigate the predictive value of leucine aminopeptidase (LAP) combined with spartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI) and fibrosis-4 (FIB-4) on liver fibrosis and early cirrhosis in chronic hepatitis B (CHB). **Methods** A total of 857 patients diagnosed with CHB who underwent transient elastography (TE) examination and received

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2025.02.009

基金项目: 中国中医科学院创新工程课题面上项目(CI2021A00805); 中国中医科学院西苑医院提升中医药临床循证证据级别研究项目(XYZX0201-23); 全国中医特色临床技术传承骨干人才支持项目(010070011); 中国中医科学院西苑医院“青师计划”项目

通信作者: 张引强 Email: zhyq992@163.com

treatment at the Department of Liver Diseases, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences from January 1st, 2018 to December 1st, 2023 were included in this study. The patients were divided into F0 group ($\text{LSM} < 7.3 \text{ kPa}$, 330 cases), F1~F2 group ($7.4 \text{ kPa} \leq \text{LSM} < 12.3 \text{ kPa}$, 302 cases), F3 group ($12.4 \text{ kPa} \leq \text{LSM} < 17.4 \text{ kPa}$, 75 cases) and F4 group ($\text{LSM} \geq 17.5 \text{ kPa}$, 140 cases) according to liver stiffness measurements (LSM) obtained from TE. The biochemical indexes of patients in each group were recorded and FIB-4 and APRI score were calculated. A combined prediction model of LAP, FIB-4 index and APRI score was constructed by multiple Logistic regression analysis, and receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the predictive value of LAP, FIB-4, APRI score and combined model on liver fibrosis and early cirrhosis in CHB. **Results** There were statistically significant differences in LAP (median: 48.00 U/L vs. 52.00 U/L vs. 55.00 U/L vs. 57.00 U/L), FIB-4 (median: 0.95 vs. 1.16 vs. 1.32 vs. 2.42) and APRI score (median: 0.23 points vs. 0.28 points vs. 0.34 points vs. 0.54 points) among patients in F0, F1~F2, F3 and F4 groups (all $P < 0.05$). The combined prediction model of LAP, FIB-4 and APRI score constructed for predicting liver fibrosis and early cirrhosis was $Y = 1 / (0.13486 - 0.002 \times \text{LAP} - 0.011 \times \text{APRI} - 0.009 \times \text{FIB-4})$, and the area under the ROC curve for predicting severe liver fibrosis (F3 stage) and early liver cirrhosis (F4 stage) was 0.635 and 0.849, respectively. **Conclusions** LAP, APRI score and FIB-4 have certain diagnostic value for different degrees of liver fibrosis and early cirrhosis in CHB. The combined prediction model has high predictive value for severe liver fibrosis (F3 stage) and early cirrhosis (F4 stage).

Keywords: Leucine aminopeptidase; Hepatitis B, chronic; Liver fibrosis; Cirrhosis

肝纤维化是由于肝脏长期受到各种外部和内部因素的刺激,导致肝实质炎症坏死,从而引起纤维结缔组织大量增生及细胞外基质(extracellular matrix, ECM)过度沉积的慢性肝病^[1,2],在我国,慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)是肝纤维化的最常见原因^[3]。肝纤维化是慢性肝病向肝硬化、肝癌乃至慢性肝病末期进展的必然过程,远期预后不良^[4,5],因此,明确CHB患者肝纤维化的发生发展程度,早期检出低级别肝纤维化并及时干预以阻止其进展乃至逆转肝纤维化在慢性肝病的治疗中具有重要意义。

肝脏活组织检查是目前临床诊断肝纤维化的金标准,但由于其存在侵入性、取样误差和重复性差等缺点^[3,5],患者的接受度和依从性相对较差。近年来,无创诊断技术如瞬时弹性成像(transient elastography, TE)、剪切波弹性成像(shear-wave elastography, SWE)和磁共振弹性成像(magnetic resonance elastography, MRE)等逐渐兴起,其原理为基于测定肝脏硬度值(liver stiffness measurement, LSM)评估肝纤维化的进展情况^[6],其中TE检查具有无创、快速和可重复性等优点,对肝纤维化的诊断效能较好,能够可靠地区分不同阶段的肝纤维化,与肝脏活组织检查结果有较好的一致性^[7,8],被多项指南推荐^[3,9,10]。然而,由于仪器成本较高,操作人员需专门培训,且LSM受肝脏炎症活动度、肥胖和腹水等影响^[9],限制了其在临床一线的广泛应用。

此外,对于轻中度肝纤维化的无创预测缺乏较为完善的检测方案^[11-14],临床上亟需简便、无创、准确的肝纤维化评估方法^[15]。本研究根据LSM对肝纤维化进行诊断分期,结合血清亮氨酸氨基肽酶(liver activation peptide, LAP)、纤维化-4(fibrosis-4 index, FIB-4)指数和天冬氨酸氨基转移酶与血小板比值(aspartate aminotransferase to platelet ratio, APRI)评分提出一种新的预测模型,旨在提高对肝纤维化及早期肝硬化的预测准确性与便利性。

1 资料与方法

1.1 研究对象 收集2018年1月1日至2023年12月1日初次就诊于中国中医科学院西苑医院肝病科的CHB并进行TE检查患者的诊疗资料。纳入标准:①年龄为18~75岁;②所有诊疗资料完善;③符合《慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)》^[8]中CHB的诊断标准;④体重指数(body mass index, BMI) $< 28 \text{ kg/m}^2$ 。排除标准:①合并自身免疫性肝病、药物性肝病、酒精性肝病、遗传性肝病以及非由乙型肝炎病毒所致的病毒性肝病等其他肝病者;②存在失代偿期肝硬化、肝脏肿瘤或其他肿瘤性疾病,有肝脏手术史者;③合并与肝纤维化相关的疾病、肾功能不全、结缔组织病、肺间质性疾病等;④妊娠期和哺乳期女性;⑤检查前2周出现黄疸迅速加深,血清总胆红素(total bilirubin, TBil) ≥ 10 倍正常值上限(normal upper limit, ULN) (TBil的ULN为

21 $\mu\text{mol/L}$)或每日上升 $\geq 17.1 \mu\text{mol/L}$ 者;⑥丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)及天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST) $\geq 3 \times \text{ULN}$ (AST的ULN为45 U/L, ALT的ULN为男性50 U/L, 女性40 U/L)者。本研究经由中国中医科学院西苑医院伦理委员会批准(批号:2024XLA126-1)。

1.2 观察指标 研究对象的一般资料包括年龄、性别、BMI等;实验室指标包括ALT、AST、 γ -谷氨酰转移酶(gamma-glutamyl transpeptidase, GGT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、TBil、直接胆红素(direct bilirubin, DBil)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、白细胞(white blood cell, WBC)、血红蛋白(hemoglobin, HGB)、血小板(platelet count, PLT)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、透明质酸(hyaluronic acid, HA)、层粘连蛋白(laminin, LN)、III型前胶原蛋白N端肽(type III procollagen N-terminal peptide, PIIINP)、IV型胶原(type IV collagen, CIV)等,计算FIB-4和APRI评分。其中 $\text{FIB-4} = \text{年龄(岁)} \times \text{AST(U/L)} / [\text{PLT}(\times 10^9/\text{L}) \times \text{ALT(U/L)}]^{1/2}$; $\text{APRI} = (\text{AST/AST的ULN}) \times 100 / \text{PLT}(\times 10^9/\text{L})$ 。血清LAP检测采用速率法(日本世诺,产品批号K0412)于Roche cobas 8000 CC全自动生化分析仪完成,其正常参考值为30.00~70.00 U/L,检测严格遵循试剂说明书进行。

1.3 肝脏TE检测 采用肝脏瞬时弹性成像扫描仪(ET-CD-IU型,中国深圳一体医疗有限公司),由操作成功次数>500次的同一操作者进行TE检测,测量并记录LSM与受控衰减参数(controlled attenuation parameter, CAP),具体方法参照HEpatest用户操作手册,检测值第一、第三四分位距<0.3,检测成功率>90%。TE检测指标包括LSM值、CAP值等。根据LSM值^[7]将患者分为F0期组($\text{LSM} < 7.3 \text{ kPa}$,无明显肝纤维化)、F1~F2期组($7.4 \text{ kPa} \leq \text{LSM} < 12.3 \text{ kPa}$,轻中度肝纤维化)、F3期组($12.4 \text{ kPa} \leq \text{LSM} < 17.4 \text{ kPa}$,进展期肝纤维化)、F4期组($\text{LSM} \geq 17.5 \text{ kPa}$,早期肝硬化),开展横断面研究。

1.4 统计学处理 采用SAS 9.4软件合并提取病历数据,SPSS 26.0及R 4.4.0软件进行数据分析。本研究中年龄、LSM、ALT等均为非正态分布的计量资料,以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,多组间比较采用Kruskal-Wallis检验,两两比较采用Holm-Sidak法调整 P 值。性别为计数资料,以例数表示,采用 χ^2 检验。采用多元Logistic回归构建LAP、FIB-4指

数、APRI评分的联合预测模型,采用受试者工作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线评估LAP、FIB-4指数、APRI评分及联合模型对乙型肝炎肝纤维化和早期肝硬化的预测价值,并通过DeLong检验比较各模型间曲线下面积的差异。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料 本研究共纳入符合标准的患者857例,其中F0期330例, F1~F2期302例, F3期75例, F4期150例。与F0期组患者相比, F1~F2期组患者LSM、CAP、AST、ALP、WBC、HA、LN、CGIII、CIV水平显著升高, PLT水平显著降低(P 均 < 0.05); F3期组患者LSM、CAP、ALT、AST、GGT、ALP、TBil、DBil、TC、PT、HA、LN、CGIII、CIV水平显著升高, WBC、PLT显著降低(P 均 < 0.05); F4期组患者年龄、ALT、AST、GGT、ALP、TBil、DBil、PT、INR、HA、LN、CGIII、CIV显著升高, TC、WBC、HGB、PLT显著降低(P 均 < 0.05)。与F1~F2期组相比, F3期组患者LSM、GGT、PT、HA、LN显著升高, TC、PLT显著下降(P 均 < 0.05); F4期组患者LSM、ALT、AST、GGT、ALP、TBil、DBil、PT、INR、HA、LN、CGIII、CIV显著升高, WBC、HGB、PLT显著下降(P 均 < 0.05)。与F3期组相比, F4期组患者LSM、ALT、AST、GGT、ALP、TBil、DBil、PT、INR、CIII显著升高, WBC、PLT水平显著下降(P 均 < 0.05),见表1。

2.2 各组患者血清LAP、FIB-4评分、APRI评分的差异与F0期组相比, F1~F2期组、F3期组、F4期组患者血浆LAP水平、APRI评分、FIB-4指数均显著升高, F3期组、F4期组患者LAP水平和APRI评分均显著高于F1~F2期组(P 均 < 0.05), FIB-4指数差异无统计学意义($P > 0.05$), F4期组患者LAP水平、APRI评分、FIB-4指数均显著高于F3期组(P 均 < 0.05)。提示血浆LAP水平随肝纤维化程度加重而逐渐升高, APRI评分和FIB-4指数也呈现出递增趋势,见表1。

2.3 联合预测模型的建立与预测价值分析 采用多元Logistic回归分析构建血浆LAP、FIB-4指数、APRI评分预测肝纤维化及早期肝硬化的联合预测模型(表2), 具体为 $Y = 1 / (0.13486 - 0.002 \times \text{LAP} - 0.011 \times \text{APRI} - 0.009 \times \text{FIB-4})$ 。绘制血浆LAP、FIB-4指数、APRI评分及联合模型的ROC曲线,结果显示,上述指标预测F4期(早期肝硬化)的ROC曲线下面积分别为0.791、0.813、0.802、0.849,预测F3期(重度肝纤维化)的ROC曲线下面积分别为0.629、0.607、0.568、0.635,预测F1~F2期(轻中度

肝纤维化)的ROC曲线下面积分别为0.534、0.49、0.491、0.535,表明上述指标对于F3期和F4期肝脏纤维化有较好的预测价值,其中LAP在F3期的预测效能显著优于FIB-4指数($z=2.132, P=0.033$),但与APRI评分及联合模型的预测效能比较无统计学差异($z=1.369, P=0.171; z=0.914, P=0.361$),而联合模型对F3及F4期肝纤维化的预测价值及诊断效能均优于FIB-4指数及APRI评分(F3期: $z=2.634, P=0.008; z=3.336, P<0.001$; F4期: $z=2.173, P=0.029; z=3.791, P<0.001$)。见图1、表3。

表 1 不同肝纤维化分期 CHB 患者的一般资料

项目	F0期组 (330例)	F1~F2期组 (302例)	F3期组 (75例)	F4期组 (150例)	统计量值	P值
男/女 (例)	215/115	193/109	51/24	108/42	$\chi^2=3.233$	0.357
年龄[M (P_{25}, P_{75}), 岁]	42 (36, 52)	47 (38, 54)	45 (36, 52)	52 (45, 60) ^a	$H=48.409$	<0.001
BMI[M (P_{25}, P_{75}), kg/m ²]	24.70 (22.97, 26.05)	24.47 (22.87, 26.09)	24.70 (22.98, 26.26)	24.72 (23.04, 26.20)	$H=0.328$	0.955
LSM[M (P_{25}, P_{75}), kPa]	5.90 (5.20, 6.50)	8.85 (8.10, 10.00) ^a	14.30 (13.40, 15.85) ^{ab}	29.15 (21.92, 46.90) ^{abc}	$H=764.596$	<0.001
CAP[M (P_{25}, P_{75}), dB/m]	189.50 (175.43, 203.68)	183.45 (170.35, 197.85) ^a	183.90 (172.40, 200.55) ^a	185.25 (168.62, 202.85)	$H=10.603$	0.014
ALT[M (P_{25}, P_{75}), U/L]	20.75 (15.22, 27.80)	20.95 (15.40, 30.70)	21.50 (15.45, 30.60)	24.80 (18.45, 34.03) ^{abc}	$H=14.321$	0.002
AST[M (P_{25}, P_{75}), U/L]	21.00 (18.02, 24.35)	22.40 ^a (19.10, 26.50)	23.40 (19.55, 29.10) ^a	28.45 (22.15, 36.22) ^{abc}	$H=94.165$	<0.001
GGT[M (P_{25}, P_{75}), U/L]	19.52 (14.16, 27.06)	21.09 (15.04, 31.02)	25.79 (17.92, 35.33) ^{ab}	38.24 (25.94, 57.50) ^{abc}	$H=127.041$	<0.001
ALP[M (P_{25}, P_{75}), U/L]	71.00 (60.00, 85.00)	74.00 (60.25, 90.00) ^a	75.00 (65.50, 89.50) ^a	89.00 (70.00, 110.00) ^{abc}	$H=44.730$	<0.001
TBil[M (P_{25}, P_{75}), $\mu\text{mol/L}$]	11.40 (8.60, 14.88)	11.45 (8.93, 14.80)	11.70 ^a (9.35, 16.70)	14.50 (11.83, 21.53) ^{abc}	$H=50.919$	<0.001
DBil[M (P_{25}, P_{75}), $\mu\text{mol/L}$]	4.70 (3.50, 5.80)	4.70 (3.80, 5.90)	5.30 (4.30, 6.60) ^a	6.25 (5.05, 8.95) ^{abc}	$H=83.431$	<0.001
TC[M (P_{25}, P_{75}), mmol/L]	4.36 (3.70, 4.89)	4.27 (3.57, 4.88)	4.10 (3.51, 4.65) ^{ab}	4.16 (3.61, 4.92) ^a	$H=5.667$	0.129
WBC[M (P_{25}, P_{75}), $\times 10^9/\text{L}$]	5.36 (4.48, 6.50)	5.07 (4.25, 6.07) ^a	4.97 (4.12, 6.07) ^a	4.63 (3.68, 5.88) ^{ab}	$H=21.919$	<0.001
HGB[M (P_{25}, P_{75}), g/L]	152.00 (137.00, 161.00)	150.50 (136.25, 162.00)	152.00 (135.50, 161.00)	145.00 (130.00, 161.00) ^a	$H=5.015$	0.171
PLT[M (P_{25}, P_{75}), $\times 10^9/\text{L}$]	210.00 (177.25, 255.75)	192.50 (154.00, 228.75) ^a	164.00 (129.50, 204.50) ^{ab}	132.50 (80.00, 169.25) ^{abc}	$H=167.944$	<0.001
PT[M (P_{25}, P_{75}), s]	12.02 (11.41, 12.88)	12.08 (11.45, 12.96)	12.53 (11.89, 13.41) ^{ab}	13.18 (12.20, 14.39) ^{abc}	$H=89.077$	<0.001
INR[M (P_{25}, P_{75}), s]	1.07 (0.97, 1.15)	1.06 (0.97, 1.15)	1.07 (1.01, 1.24)	1.19 (1.07, 1.33) ^{abc}	$H=94.922$	<0.001
HA[M (P_{25}, P_{75}), $\mu\text{g/L}$]	62.84 (57.33, 69.56)	88.35 (73.25, 102.78) ^a	112.51 (96.28, 130.68) ^{ab}	112.18 (95.00, 148.55) ^{ab}	$H=533.119$	<0.001
LN[M (P_{25}, P_{75}), $\mu\text{g/L}$]	57.81 (54.75, 65.51)	61.59 (41.15, 83.37) ^a	84.66 (61.75, 113.84) ^{ab}	102.25 (77.45, 127.40) ^{ab}	$H=402.72$	<0.001
PIIINP[M (P_{25}, P_{75}), $\mu\text{g/L}$]	8.56 (7.00, 11.46)	12.51 (11.17, 15.30) ^a	13.48 (12.27, 16.67) ^a	16.09 (11.08, 20.72) ^{abc}	$H=353.127$	<0.001
CIV[M (P_{25}, P_{75}), $\mu\text{g/L}$]	67.28 (56.21, 78.82)	80.82 (66.97, 93.68) ^a	86.29 (65.82, 99.12) ^a	102.33 (81.12, 124.04) ^{abc}	$H=413.043$	<0.001
LAP[M (P_{25}, P_{75}), U/L]	48.00 (46.00, 52.00)	52.00 (48.00, 58.00) ^a	55.00 (51.00, 56.00) ^{ab}	57.00 (54.00, 61.00) ^{abc}	$H=213.203$	<0.001
APRI[M (P_{25}, P_{75}), 分]	0.23 (0.18, 0.29)	0.28 (0.21, 0.38) ^a	0.34 (0.24, 0.44) ^{ab}	0.54 (0.35, 0.98) ^{abc}	$H=200.035$	<0.001
FIB-4[M (P_{25}, P_{75})]	0.95 (0.69, 1.27)	1.16 (0.84, 1.72) ^a	1.32 (0.89, 2.28) ^a	2.42 (1.43, 4.04) ^{abc}	$H=174.977$	<0.001

注: ^a 与 F0 期组比较, $P<0.05$; ^b 与 F1~F2 期组比较, $P<0.05$; ^c 与 F3 期组比较, $P<0.05$ 。

表 2 多元 Logistic 回归分析构建血浆 LAP、FIB-4 指数、APRI 评分预测肝纤维化及早期肝硬化的联合预测模型

变量	参数估计值	标准误	t值	P值	OR值 (95%CI)
LAP	-0.002	0.000	-9.703	<0.001	1.08 (1.06~1.10)
APRI	-0.009	0.009	-1.035	<0.005	15.09 (8.92~25.53)
FIB-4	-0.005	0.002	-2.826	<0.005	1.94 (1.72~2.18)

表 3 LAP、FIB-4 指数、APRI 评分及联合模型对乙型肝炎肝纤维化 (F1~F2、F3) 和早期肝硬化 (F4) 的预测价值

分期	项目	曲线下面积	截断值	敏感度	特异度	约登指数
F4	LAP	0.791	53.00	0.700	0.792	0.492
	APRI	0.813	0.333	0.717	0.799	0.516
	FIB-4	0.802	1.425	0.707	0.758	0.465
	LAP+APRI+FIB-4	0.849	0.120	0.733	0.886	0.619
F3	LAP	0.629	54.00	0.641	0.667	0.308
	APRI	0.607	0.226	0.352	0.867	0.219
	FIB-4	0.568	1.576	0.695	0.453	0.148
	LAP+APRI+FIB-4	0.635	0.122	0.603	0.707	0.310
F1~F2	LAP	0.534	67.00	0.968	0.129	0.097
	APRI	0.490	0.209	0.285	0.762	0.047
	FIB-4	0.491	0.906	0.338	0.702	0.040
	LAP+APRI+FIB-4	0.535	0.129	0.424	0.682	0.106

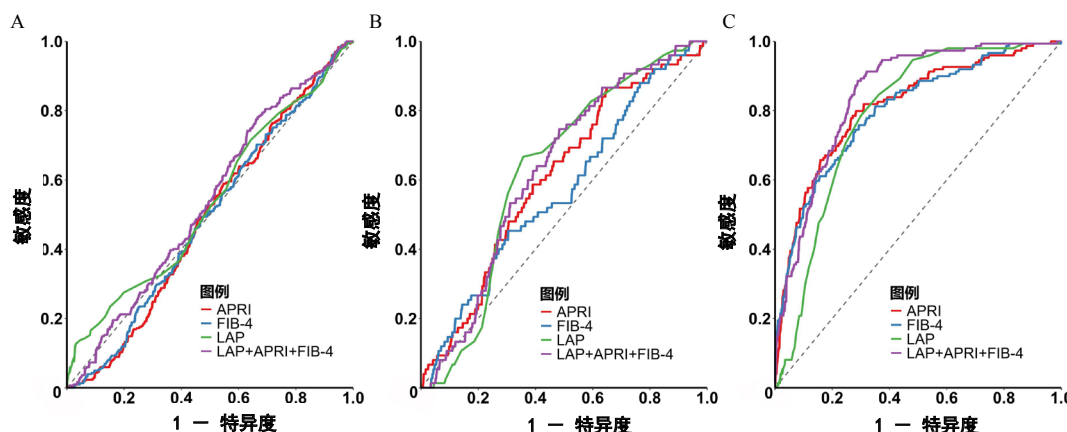


图1 LAP、FIB-4 指数、APRI 评分及联合模型预测乙型肝炎肝纤维化(F1、F2~F3)和早期肝硬化(F4)的预测价值
注: A 为F1~F2期; B 为F3期; C 为F4期。

3 讨论

肝纤维化及早期肝硬化缺乏临床特异症状,难以较早发现并进行干预,尽管肝活组织检查长期被公认为诊断的金标准,但因患者依从性低、属有创操作等原因难以广泛开展,因此,临床急需开发更加简便、有效的肝纤维化及早期肝硬化预测手段和方法。近年来,随着无创检测技术的发展,TE作为一种可靠的无创诊断工具,能够利用超声技术测定组织中弹性剪切波的传播速度,以评估肝脏硬度^[8,16],能够在一定程度上替代肝活组织检查,是诊断及判定临床疗效的常用检查手段,被世界卫生组织推荐为首选的无创诊断方法^[17]。研究表明,TE与肝活组织检查在CHB患者中的一致性良好,可减少对肝活组织检查的依赖^[7,8],故本研究选择TE作为评估由乙型肝炎病毒感染所致肝纤维化及早期肝硬化患者的主要标准。考虑到TE检查可能受肥胖、肝脏炎症水平等因素的影响,本研究在设计时尽量排除了这些潜在的干扰因素,以确保研究结果的客观和准确。

APRI评分由Wai等^[18]在2003年首次提出,主要用于评估肝硬化风险,APRI评分 ≥ 2 分时提示可能存在肝硬化,而 < 1 分时可基本排除肝硬化的可能性;FIB-4指数是Sterling等^[19]通过慢性丙型肝炎病毒感染者的血清学和肝组织检测数据开发出的评价工具,二者均已被证明可较好地地区分各期肝纤维化及肝硬化^[20],既往研究也表明APRI评分和FIB-4指数可用于诊断CHB患者的肝纤维化以及肝硬化^[4,21]。本研究表明,CHB患者APRI评分和FIB-4指数均显著高于对照组,FIB-4指数在区分无肝纤维化及早期肝硬化方面表现良好,但在区分轻中度及重度肝纤维化方面差异不甚显著,相较之下,APRI评分能够较好地预测各组肝纤维化程度及其分期,证实了两种方法在检测肝纤维化和早期肝硬化方面的有效性,与以往研究结果相符^[22,23]。

LAP是一种蛋白水解酶,广泛分布于肝、胆、胰等器官中,参与游离氨基酸的调节及肝组织中生物活性肽类和蛋白的降解更新^[24],可作为肝脏病变的敏感指标^[25]。既往研究显示,血清中LAP水平在脂肪性肝病、肝纤维化与肝癌患者群体中的表达较空白对照组呈现不同程度的升高^[26,27],但其在乙型肝炎患者血清中的表达水平及其作为肝纤维化及早期肝硬化诊断标志物的研究价值和诊断效能仍需进一步探索。《扩大慢性乙型肝炎抗病毒治疗的专家意见》^[28]认为,应当尽早发现需要治疗的CHB患者,同时积极干预潜在疾病进展风险者,尤其是降低ALT阈值后,加大了应用其进行评分诊断肝纤维化及早期肝硬化的难度,因此,有必要从多种经典且易得的血清学指标入手^[29],结合既往较为成熟的无创诊断模型以联合评估,既能提高诊断效能,又能减少或避免肝穿刺活检对患者心理及身体带来的负面影响。本研究选用临床简单易得的实验室指标,回顾分析了血浆LAP在CHB患者中的表达水平。结果显示,随着肝纤维化进展,CHB患者血清中LAP的相对表达水平平均升高,表明LAP可作为一个潜在的生物标志物有效区分肝纤维化的不同阶段以及早期肝硬化,然而单一指标虽然在预测早期肝硬化方面具有一定有效性,但其特异度和预测准确性均有限。本研究构建了LAP、FIB-4指数和APRI评分的联合预测模型,该模型预测早期肝硬化的ROC曲线下面积为0.849,敏感度为73.30%,特异度为88.60%,表明其具有较好的预测效能和临床实用性,其截断值为0.120,即当 $Y < 0.120$ 时,早期肝硬化的可能性较高,这意味着如果注意到LAP值超出截断值(F1~F2期为67 U/L, F3期为54 U/L, F4期为53 U/L),可及时应用联合预测模型以提示或排除CHB患者出现肝纤维化进展及早期肝硬化的可能性,为临床诊疗提供一种便捷、经济的预测手段。

本研究存在一定局限性,研究虽剔除了肥胖、并发症和操作人员水平等混杂因素,且选择首诊患者以排除保肝降酶药对酶学指标的影响,但TE的诊断价值仍不能完全替代肝穿刺活检,其临床有效性有待进一步验证。此外,由于研究对象限于因CHB导致的肝纤维化和肝硬化患者,且为单中心研究,样本代表性较为单一,后续可进一步通过多中心大样本研究拓宽结果的代表性。

综上,血清LAP水平与APRI评分、FIB-4指数可用于预测中重度肝纤维化及早期肝硬化,而LAP + APRI + FIB-4联合模型有更好的提示意义和预测价值,强调了多指标联合预测模型在临床中的应用潜力,为临床医师提供了一种便捷且有效的工具,有助于及早识别和干预肝纤维化进展。通过早期干预预防或推迟肝硬化失代偿事件的发生,从而改善患者生活质量,减轻疾病负担。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] SMITH A, BAUMGARTNER K, BOSITIS C. Cirrhosis: diagnosis and management[J]. Am Fam Physician, 2019, 100(12): 759-770.
- [2] PEISELER M, SCHWABE R, HAMPE J, et al. Immune mechanisms linking metabolic injury to inflammation and fibrosis in fatty liver disease—novel insights into cellular communication circuits[J]. Hepatology, 2022, 77(4): 1136-1160.
- [3] 中华医学会肝病学会, 中华医学会消化病学分会, 中华医学会感染病学分会. 肝纤维化诊断及治疗共识(2019年)[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(9): 657-667.
- [4] MIGNOT V, CHIRICA C, TRON L, et al. Early screening for chronic liver disease: impact of a FIB-4 first integrated care pathway to identify patients with significant fibrosis[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 20720.
- [5] WILSON R, WILLIAMS D M. Cirrhosis[J]. Med Clin North Am, 2022, 106(3): 437-446.
- [6] SELVARAJ E A, MÓZES F E, AJMER JAYASWAL A N A, et al. Diagnostic accuracy of elastography and magnetic resonance imaging in patients with NAFLD: a systematic review and Meta-analysis[J]. J Hepatol, 2021, 75(4): 770-785.
- [7] HUANG L L, YU X P, LI J L, et al. Effect of liver inflammation on accuracy of FibroScan device in assessing liver fibrosis stage in patients with chronic hepatitis B virus infection[J]. World J Gastroenterol, 2021, 27(7): 641-653.
- [8] KIM M N, AN J, KIM E H, et al. Vibration-controlled transient elastography for significant fibrosis in treatment-naïve chronic hepatitis B patients: A systematic review and meta-analysis[J]. Clin Mol Hepatol, 2024, 30(Suppl): S106-S116.
- [9] 中国肝炎防治基金会, 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学会和中国研究型医院学会肝病专业委员会. 瞬时弹性成像技术诊断肝纤维化专家共识(2018年更新版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(3): 182-191.
- [10] 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(2022年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2022, 30(12): 1309-1331.
- [11] MINCIUNAI, TARU M, FODOR A, et al. Multiparametric ultrasound evaluation of liver fibrosis, steatosis, and viscosity in patients with chronic liver disease[J]. Med Ultrason, 2024, 26(2): 117-124.
- [12] 李怡君, 袁筱婕, 张文华, 等. 慢性HBV感染者肝纤维化特征及显著性肝损伤危险因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2024, 34(12): 1789-1794.
- [13] 朱琪, 刘银环, 程变巧, 等. 慢性乙型肝炎病毒携带者肝纤维化的相关因素分析[J]. 厦门大学学报(自然科学版), 2021, 60(5): 912-916.
- [14] MA H Y, DONG L, QUAN S Z, et al. Comparison of four markers of hepatic fibrosis and hepatic function indices in patients with liver cirrhosis and hepatoma[J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(4): 4108-4121.
- [15] WANG Z, ZHOU Y, YU P, et al. Retrospective evaluation of non-invasive assessment based on routine laboratory markers for assessing advanced liver fibrosis in chronic hepatitis B patients[J]. Int J Gen Med, 2022, 15: 5159-5171.
- [16] LIGUORI A, ZONCAPÈ M, CASAZZA G, et al. Staging liver fibrosis and cirrhosis using non-invasive tests in people with chronic hepatitis B to inform WHO 2024 guidelines: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2025, 10(4): 332-349.
- [17] World Health Organization. Guidelines for the prevention, diagnosis, care and treatment for people with chronic hepatitis B infection[R]. Geneva: World Health Organization, 2024.
- [18] WAI C T, GREENSON J K, FONTANALR J, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C[J]. Hepatology, 2003, 38(2): 518-526.
- [19] STERLING R K, LISSEN E, CLUMBECK N, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection[J]. Hepatology, 2006, 43(6): 1317-1325.
- [20] 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/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2014, 6(1): 18-21.
- [21] 代海峰, 王甜, 雷迅, 等. 应用瞬时弹性成像技术联合APRI和AAR指数评估慢性乙型肝炎患者肝纤维化临床价值研究[J]. 实用肝脏病杂志, 2021, 24(2): 196-199.
- [22] XU X L, JIANG L S, WU C S, et al. The role of fibrosis index FIB-4 in predicting liver fibrosis stage and clinical prognosis: A diagnostic or screening tool?[J]. J Formos Med Assoc, 2022, 121(2): 454-466.
- [23] 刘丽, 白云, 崔子瑾, 等. 血浆miR-30a、miR-29c联合FIB-4、APRI评分对慢性乙型肝炎肝纤维化及早期肝硬化的预测价值[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2023, 32(8): 866-871.
- [24] LI Z J, WANG C Y, XU L, et al. Recent progress of activity-based fluorescent probes for imaging leucine aminopeptidase[J]. Biosensors (Basel), 2023, 13(7): 752.
- [25] YU S, ZHANG M, GUO Y, et al. Serum leucine aminopeptidase activity patterns across various disease states: potential implications for bleeding and thrombosis risk[J]. Thromb Haemost, 2025, 125(2): 120-129.
- [26] CHEN C L, LIN Y C. Autophagy dysregulation in metabolic associated fatty liver disease: a new therapeutic target[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(17): 10055.
- [27] FENG L, RIAZ F, LU K, et al. Leucine aminopeptidase 3: a promising serum biomarker candidate for nonalcoholic steatohepatitis diagnosis[J]. Int Immunopharmacol, 2023, 119: 110152.
- [28] 中华医学会肝病学会. 扩大慢性乙型肝炎抗病毒治疗的专家意见[J]. 中华肝脏病杂志, 2022, 30(2): 131-136.
- [29] 唐龙, 邓永琼, 王鸿, 等. 无创肝纤维化模型对慢性乙型肝炎肝纤维化的诊断价值研究[J]. 中国全科医学, 2020, 23(27): 3408-3415.

收稿日期: 2024-09-01

董海航, 涂钰莹, 周春梅, 等. 亮氨酸氨基肽酶联合APRI评分、FIB-4指数对慢性乙型肝炎肝纤维化及早期肝硬化的预测价值[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2025, 17(2): 49-54.