

肝纤维化指数的临床应用评价

张丽娟, 张跃新, 石光英 (新疆医科大学第一附属医院 感染科, 乌鲁木齐 830054)

摘要: 目的 验证肝纤维化诊断模型的临床应用价值。方法 对70例慢性乙型肝炎患者进行血清生物化学检测, 利用年龄、血小板(PLT)、 γ -谷氨酰转氨酶(GGT)、透明质酸(HA)4项指标计算肝纤维化指数, 均行肝穿刺组织活检并进行肝纤维化分期。结果 作为判断肝纤维化程度的一种无创诊断方法, 肝纤维化指数的诊断敏感性为76.19%, 特异性为92.86%, 符合率为81.43%, 阳性预测值为94.12%, 阴性预测值为72.22%。结论 利用无创诊断模型评价患者肝纤维化程度具有较高的敏感性、准确性和可重复性, 具有较好的临床诊断价值和现实意义。

关键词: 肝纤维化; 诊断; 预测模型

Evaluation on clinical application of FibroIndex

ZHANG Li-juan, ZHANG Yue-xin, SHI Guang-ying (Department of Infectious Diseases, the First Hospital Affiliated to Xinjiang Medical University, Wulumuqi 830054, China)

Abstract: Objective To verify the clinical valuation of FibroIndex. **Methods** Serum biochemical markers of seventy patients with chronic hepatitis B were detected. FibroIndex was calculated according to age, platelet (PLT), gamma-glutamyl transpeptidase in enzyme (GGT) and hyaluronic acid (HA). Liver biopsies was carried out and staging of fibrosis was assessed in all the cases. **Results** As a non-invasive diagnostic method, the sensitivity, specificity and consistency of predictive model were 76.19%, 94.12% and 81.43%, respectively. Positive predictive value is 94.12%, while negative predictive value is 72.22%. **Conclusions** Predictive model is sensitive, accurate and repeatable in evaluating the severity of hepatic fibrosis, so it has good diagnostic value and practical significance.

Key words: Liver fibrosis; Diagnosis; Predictive model

肝纤维化是各种慢性肝损伤最为常见的共同病理转归, 是一个慢性渐进性可逆的过程。其严重程度对慢性肝病的预后判断、抗肝纤维化药物的选择及其疗效评价有重要意义。反复慢性肝炎活动导致肝脏损伤的直接后果是肝纤维化形成, 其最终结局是肝硬化。目前一致认为肝纤维化是可逆的, 甚至早期肝硬化的可逆性也逐渐得到认可^[1,2]。故早期诊断肝硬化及其分期在慢性肝炎治疗中显得尤为重要。近期, 国内有学者建立了一个肝纤维化诊断模型, 含有4项独立预测指标(年龄、PLT、GGT、HA), 并将其命名为肝纤维化指数(FibroIndex), $D = -6.29 + 1.678 \times \ln(\text{年龄}) - 1.786 \times \ln(\text{PLT}) + 1.177 \times \ln(\text{GGT})$

$+ 1.019 \times \ln(\text{HA})$, 肝纤维化指数 $= 10 \times e^D / (1 + e^D)$ ^[3]。我们以病理组织学检查这一金标准进行双盲对照, 评价FibroIndex诊断肝纤维化的真实性、可靠性及实用性。

1 资料与方法

1.1 病例选择

1.1.1 入选条件 2006年12月至2007年12月在我科住院诊治的慢性乙型肝炎患者70例, 其中男性48例, 女性22例; 年龄12~61岁, 平均35.7岁。所有患者均行肝穿刺活检术, 诊断均符合我国2000年病毒性肝炎防治方案标准^[4]。

1.1.2 剔除条件 ①合并丙型肝炎病毒、丁型肝炎病毒、人类免疫缺陷病毒、巨细胞病毒、EB病毒感染, 酒精性肝病、自身免疫性肝病、胆汁淤积性肝病、遗传代谢性肝病、肝硬化失代偿及肝脏

通讯作者: 张跃新 Email: zhangyx3103@163.com

肿瘤;②合并肝外纤维化相关的疾病:风湿病、系统性红斑狼疮、肾功能衰竭、糖尿病、肿瘤等;③半年内接受过干扰素等抗病毒治疗者。

1.2 组织学检查

所有患者均签署手术知情同意后行肝穿刺活检术,抽取标本约1.5~2 cm,福尔马林固定,常规石蜡包埋,切片行HE染色及Masson染色。按照2000年病毒性肝炎防治方案的标准^[4],将肝纤维化程度分为0~4期(S0~S4),观察汇管区变化,有无纤维化形成及小叶结构。S0:汇管区无或有轻微炎症,但无肝纤维化;S1:汇管区炎症、纤维化扩大,局限于窦周及小叶内纤维化;S2:汇管区界面炎症较轻、但其周围有纤维化并有纤维间隔形成;S3:汇管区界面炎症较重、有纤维间隔伴小叶结构紊乱,无肝硬化;S4:汇管区界面炎症重,且有早期肝硬化。

1.3 血清学检查

所有患者均于肝活组织检查前后一周内空腹抽血检测血常规、肝功能及血清透明质酸。肝功能测定采用美国Beckman全自动生化分析仪,血常规采用美国Beckman公司STS五分类血球分析仪测定,透明质酸检测采用DFM-96型16管放射免疫γ计数器测定。记录血小板(PLT)、γ-谷氨酰转氨酶(GGT)和透明质酸(HA)。

1.4 肝纤维化指数

$D = -6.29 + 1.678 \times \ln(\text{年龄}) - 1.786 \times \ln(\text{PLT}) + 1.177 \times \ln(\text{GGT}) + 1.019 \times \ln(\text{HA})$, 肝纤维化指数 = $10 \times \text{ed} / (1 + \text{ed})$ 。根据肝纤维化指数判断肝纤维化分期,≤3.0为无明显纤维化,>3.0为发生明显纤维化。

2 结果

慢性乙型肝炎患者肝纤维化分期情况见表1。

表1 慢性乙型肝炎患者肝纤维化分期(例)

按指数分期	病理分期		合计
	S0~S2	S3~S4	
S0~S2	32	2	34
S3~S4	10	26	36
合计	42	28	70

患者中,乙型肝炎病毒e抗原阳性者14例,e抗原阴性者56例,HBV DNA阳性者46例,阴性者24例。ALT(60.44 ± 62.54) U/L,AST(43.33 ± 41.67) U/L。按2000年病毒性肝炎防治方案标准,轻度慢性乙型肝炎患者45例,中度24例,亚急性重症肝炎1例;肝脏病理分期:S0期10例,S1期18例,S2期14例,S3期14例,S4期14例。

患者的肝纤维化指数以>3.0为判断明显肝纤维化程度的界值,其诊断敏感性为76.19%,特异性为92.86%,误诊率为7.14%,漏诊率为23.81%,阳性预测值为94.12%,阴性预测值为72.22%。通过肝纤维化指数判断发生明显肝纤维化的诊断与病理标准判断的符合率为81.43%。

3 讨论

目前,肝纤维化的诊断依赖于临床表现、血清生物化学指标和影像学的评估。临床上肝纤维化诊断的金标准仍是肝脏组织的病理学诊断^[5]。但肝穿刺活检取肝组织作为一种侵入性操作在临床应用中存在局限性。近年来,国外学者陆续建立一些无创诊断肝纤维化的模型或指数,经过临床验证具有较好的诊断价值,并开发出相关的商品化诊断套件^[6]。首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心在慢性乙型肝炎基础上建立了肝纤维化诊断模型,将其命名为肝纤维化指数(FibroIndex),受试者工作特征曲线分析显示,FibroIndex判断≥S3的ROC曲线下面积为0.889,以积分3.0为界值,诊断的敏感性90.2%,特异性76.1%,准确性82.0%,其积分与肝纤维化分期呈良好的正向线性相关^[1]。我们选择70例慢性乙型肝炎患者计算肝纤维化指数并与肝组织病理检查做对比,发现肝纤维化指数诊断明显肝纤维化的敏感性为76.19%,特异性为92.86%,阳性预测值为94.12%,阴性预测值为72.22%,肝纤维化指数诊断明显肝纤维化与病理标准的符合率为81.43%。利用肝纤维化指数评价慢性乙肝肝纤维化严重程度具有敏感、准确和可重复性。国外学者建立的诊断模型均建立在慢性丙型肝炎或酒精性肝病的基础上,而我国慢性肝病大多以慢性HBV感染为主。FibroIndex建立在慢性乙型肝炎基础上,适

合我国肝炎流行状况，便于反映乙型肝炎肝脏的病变特征，其构建指标为临床常见指标且易于得到，通过本研究提示肝纤维化指数具有较好的诊断价值和现实意义。但是由于本研究样本含量有限，而且肝活组织检查作为一种创伤性检查，临床上易被病变较轻者接受，造成纳入研究的重度肝纤维化患者病例数较少，故还需在更大样本量的研究中进一步验证肝纤维化指数的诊断价值。

参考文献

- [1] Pol S, Carnot F, Nalpas B, et al. Reversibility of hepatitis C virus-related cirrhosis[J]. Hum Pathol, 2004, 35: 107-112.
- [2] Muretto P, Angelucci E, Lucarelli G. Reversibility of cirrhosis in patients cured of thalassemia by bone marrow transplantation[J]. Ann Intern Med, 2002, 136: 667-672.
- [3] 张文胜, 王宝恩, 王泰龄, 等. 慢性乙型肝炎肝纤维化无创性诊断模型的建立[J]. 中华肝脏病杂志, 2006, 14: 169-173.
- [4] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学会. 病毒性肝炎的诊断方案[J]. 中西医结合肝病杂志, 2001, 11: 56-60.
- [5] Dienstag JL. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C[J]. Hepatology, 2002, 36: S152-160.
- [6] Imbert-Bismut F, Ratzin V, Pieroni L, et al. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study[J]. Lancet, 2001, 357: 1069-1075.

收稿日期: 2008-06-20

• 消息 •

中华医学会第十四次全国病毒性肝炎及肝病会议

中华医学会感染病学分会与中华医学会肝病学会定于2009年5月21日~24日在广州市东方宾馆召开“第十四次全国病毒性肝炎及肝病学术会议”。本次会议将是又一次规模盛大的肝病学术研讨会，会议研讨的主要内容是各种肝病的病原学、病因学和诊治等与临床工作密切相关的问题，同时也会以各种形式介绍国外在相关领域的研究进展。参照既往办会的成功经验，本次会议还将在正式会议之前举办继续教育课程，内容主要涉及肝炎病毒变异、检测及其处理等问题。国内专家还将就国内外病毒性肝炎的流行病学最新数据、病毒性肝炎的处理、肝衰竭、肝纤维化和肝硬化、肝癌的手术和非手术治疗、脂肪肝、酒精性肝损害、自身免疫性肝损害、肝脏非肝炎病毒感染、肝病与免疫等基础和临床问题做专题报告。参会人员主要是从事肝病医疗和科研的医务人员，预计与会人数1500人左右。

中华医学会感染学术会务部

2008年11月25日