

• 论 著 •

FIB-4 及 APRI 指数对慢性乙型肝炎患者肝纤维化严重程度的评估价值

何丽华, 钮志林, 叶 扬[△]

(吴江区第一人民医院感染病科, 江苏苏州 215200)

摘要:目的 探讨基于 4 因子的纤维化指数(FIB-4)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)/血小板(PLT)比值(APRI 指数)对慢性乙型肝炎(CHB)患者肝纤维化严重程度的评估价值。方法 218 例 CHB 患者为研究对象, 根据肝纤维化分期, 分为 S0~S2 组($n=120$)及 S3~S4 组($n=98$), 比较 2 组患者的一般资料、实验室指标、FIB-4 指数及 APRI 指数的差异; 采用 Spearman 相关分析对两种指数模型与肝纤维化进行相关分析; 绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估 FIB-4 及 APRI 指数在 CHB 患者肝纤维化分级大于或等于 S2、 $\geq$ S3 及 S4 时的诊断性能, 计算曲线下面积、灵敏度、特异度及最佳截断值, 并比较 FIB-4 指数与 APRI 指数在评估不同严重程度肝纤维化的效能差异。结果 肝纤维化分级大于或等于 S2 时, FIB-4 指数的诊断价值明显优于 APRI 指数($Z=1.998, P=0.046$), 而对于肝纤维化分级大于或等于 S3($Z=1.177, P=0.239$)或 S4($Z=0.267, P=0.789$)时, FIB-4 指数与 APRI 指数的诊断价值一致。结论 FIB-4 指数及 APRI 指数均能有效地评估 CHB 患者的肝纤维化严重程度, 但对于肝纤维化早期患者, FIB-4 指数的评估价值更高。

关键词: 肝纤维化; FIB-4 指数; APRI 指数; 慢性乙型肝炎

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.15.022

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2017)15-2076-04

Value of FIB-4 and APRI index in evaluating the severity of liver fibrosis among patients with chronic hepatitis B

HE Lihua, NIU Zhilin, YE Yang[△]

(Department of Infectious Diseases, the First People's Hospital of Wujiang District, Suzhou, Jiangsu 215200, China)

Abstract: Objective To explore the value of FIB-4 and APRI index on evaluating the severity of liver fibrosis among patients with chronic hepatitis B(CHB). **Methods** A total of 218 CHB were enrolled in the study. Based on the staging of liver fibrosis, the patients were divided into 2 groups as S0-S2 group($n=120$) and S3-S4 group($n=98$). Differences in clinical data, laboratory indexes, FIB-4 and APRI index were compared between two groups. The correlation between FIB-4 index, APRI index and liver fibrosis were analyzed by Spearman correlation test. Receiver operator curve(ROC) test was used to determine the evaluating value of FIB-4 index and APRI index for the severity of liver fibrosis. **Results** To evaluate the staging $\geq$ S2 of liver fibrosis, the value of FIB-4 index was better than APRI index($Z=1.998, P=0.046$). And to evaluate the staging $\geq$ S3 and S4 of liver fibrosis, the value of FIB-4 index for evaluating the staging $\geq$ S3($Z=1.177, P=0.239$) or S4($Z=0.267, P=0.789$) was the same as APRI index. **Conclusion** FIB-4 index and APRI index are both effective on evaluating the severity of liver fibrosis among patients with CHB, but the value of FIB-4 index is better than APRI index for evaluating early liver fibrosis.

Key words: liver fibrosis; FIB-4 index; APRI index; chronic hepatitis B

肝纤维化是慢性乙型肝炎(CHB)患者发展为肝硬化的必经阶段, 但对肝纤维化早期进行有效的治疗可以逆转该进展的进程^[1]。目前肝纤维化的评价模型已有多种, 包括基于 4 因子的纤维化指数(FIB-4)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)/血小板(PLT)比值(APRI 指数)等血清学模型, 以及脉冲声辐射力成像(ARFI)等^[2-3]。然而在基层医院中, 新的弹性成像技术, 如 ARFI, 因技术原因并未能广泛开展, 而血清学模型更有优势, 但不同的血清学评估模型对 CHB 患者发生肝纤维化的评估价值各有差异。本研究旨在探讨 FIB-4 及 APRI 指数对 CHB 患者发生不同程度肝纤维化的预判价值, 以期在基层医院提供简便、有效的诊断方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2010 年 3 月至 2016 年 2 月苏州市吴江区第一人民医院感染病科收治的 CHB 患者 218 例, 所有入选患者诊断均符合《慢性乙型肝炎防治指南(2015 年版)》^[4]制定的诊断标准, 且均已在患者知情同意的基础上行肝组织活检, 并排除丙型肝炎病毒感染、Wilson 病、酒精性肝病、合并 HIV 感染、抗胰蛋白酶缺乏症及自身免疫性疾病的患者。

所有纳入的患者中, 男 166 例, 女 52 例, 平均(38.5 ± 7.6)岁。根据患者肝纤维化严重程度分为 2 组, 分别为 S0~S2 组($n=120$)及 S3~S4 组($n=98$)。本研究在获得本院伦理委员会批准同意后进行。

1.2 方法

1.2.1 组织学检查 所有患者均行知情同意后行肝组织活检, 肝组织长度为 15~20 mm, 平均(16.8 ± 1.4)mm。参照 Scheuer 分级标准对肝纤维化程度进行分期^[5], 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。

1.2.2 血清学检查 所有患者行肝组织活检前留取血液标本, 采用 Sysmex XS-800i 全自动血液分析仪自动检测血常规, 用强生 Vitros350 全自动干式化学分析仪检测肝肾功能指标, 包括白细胞计数(WBC)、血红蛋白(Hb)、PLT、血清蛋白(ALB)、总胆红素(TBIL)、血肌酐(Scr)、AST 及丙氨酸氨基转移酶(ALT), 并同时根据实验室结果计算并记录 FIB-4 指数及 APRI 指数。FIB-4 指数计算公式: [年龄(岁) $\times$ AST(U/L)]/

[PLT 计数($\times 10^9/L$) $\times$ ALT(U/L)1/2]^[6]。APRI 指数计算公式[AST(U/L) + ULN $\times 100$]/PLT($\times 10^9/L$), ULN 为 AST 的正常上限^[7]。

1.2.3 资料收集 记录所有患者的一般资料及临床资料,包括人口学资料(性别、年龄)、既往病史(高血压病、糖尿病)及相关实验室指标。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计学软件进行数据处理及统计学分析。计量资料中,ALT、AST、TBIL 及 Scr 不符合正态分布,以中位数(第 1 四分位数~第 3 四分位数),即 $M(Q1\sim Q3)$ 表示,采用非参数检验($M-W$ 检验)进行分析,其他计量资料均符合正态分布,以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验进行组间比较。计数资料以例数或百分率表示,采用 χ^2 检验进行比较。

采用 Spearman 相关分析对 FIB-4、APRI 指数与肝纤维化程度进行相关分析。分别以肝纤维化的不同程度为因变量,以 FIB-4 指数及 APRI 指数为自变量绘制受试者工作特征(ROC)曲线,计算曲线下面积、灵敏度、特异度及 Cut-off 值。约登指数=灵敏度+特异度-1。当约登指数最大时,分别确定 FIB-4 指数与 APRI 指数的最佳截断值,再分别计算灵敏度及特异度。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同肝纤维化患者的临床特征及实验室指标比较 与 $S0\sim S2$ 组比较, $S3\sim S4$ 组的年龄、AST、APRI 指数及 FIB-4 指数均明显升高,而同时,PLT 明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 不同肝纤维化患者的临床特征及实验室指标比较

组别	<i>n</i>	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	男性 [<i>n</i> (%)]	高血压病 [<i>n</i> (%)]	2 型糖尿病 [<i>n</i> (%)]	吸烟 [<i>n</i> (%)]	饮酒 [<i>n</i> (%)]	HBeAg(+) [<i>n</i> (%)]
$S0\sim S2$ 组	120	38.2 $\pm$ 7.3	89(74.2)	21(17.5)	11(9.2)	32(26.7)	13(10.8)	70(58.3)
$S3\sim S4$ 组	98	41.3 $\pm$ 7.0	77(78.6)	11(11.2)	7(7.1)	17(17.3)	12(12.2)	52(53.1)
<i>P</i>		0.006	0.448	0.193	0.589	0.101	0.745	0.435

续表 1 不同肝纤维化患者的临床特征及实验室指标比较

组别	<i>n</i>	WBC ($\bar{x}\pm s$, $\times 10^9/L$)	Hb ($\bar{x}\pm s$,g/L)	PLT ($\bar{x}\pm s$, $\times 10^9/L$)	ALT [$M(Q1\sim Q3)$,U/L]	AST [$M(Q1\sim Q3)$,U/L]
$S0\sim S2$ 组	120	8.6 $\pm$ 3.1	140.7 $\pm$ 15.8	215.1 $\pm$ 53.3	98.9(65.6~146.4)	80.8(47.0~107.6)
$S3\sim S4$ 组	98	8.4 $\pm$ 3.2	141.6 $\pm$ 14.7	172.0 $\pm$ 40.2	100.7(60.1~155.0)	118.3(92.4~144.2)
<i>P</i>		0.632	0.686	0.001	0.997	0.001

续表 1 不同肝纤维化患者的临床特征及实验室指标比较

组别	<i>n</i>	ALB ($\bar{x}\pm s$,g/L)	TBIL [$M(Q1\sim Q3)$, μ mol/L]	Scr [$M(Q1\sim Q3)$, μ mol/L]	APRI 指数 [$M(Q1\sim Q3)$]	FIB-4 指数 [$M(Q1\sim Q3)$]
$S0\sim S2$ 组	120	42.0 $\pm$ 4.4	17.1(12.4~23.4)	65.6(54.8~79.2)	0.84(0.52~1.4)	1.20(0.97~1.53)
$S3\sim S4$ 组	98	42.0 $\pm$ 4.4	17.0(12.7~23.1)	69.4(59.7~81.5)	1.85(1.28~2.41)	3.35(1.62~3.69)
<i>P</i>		0.171	0.800	0.095	0.001	0.001

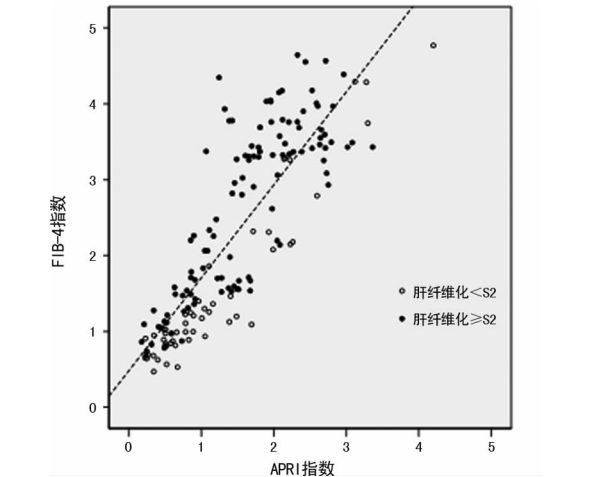


图 1 FIB-4 指数及 APRI 指数与肝纤维化的关系散点图

及 APRI 指数($r=0.319,P=0.001$)与 CHB 患者肝纤维化呈显著正相关,见图 1。

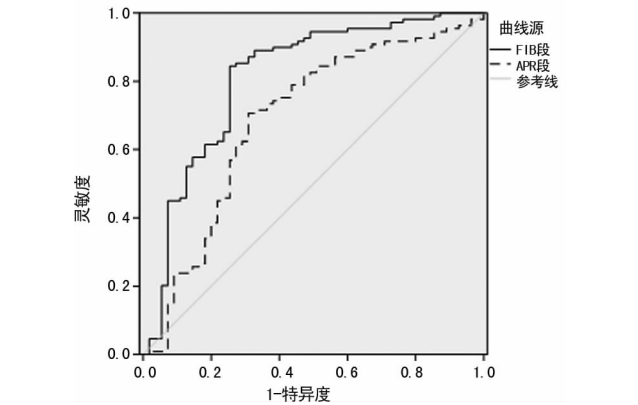


图 2 FIB-4 及 APRI 指数评估肝纤维化分级大于或等于 S2 的 ROC 曲线

2.2 Spearman 相关分析 FIB-4 指数($r=0.520,P=0.001$)

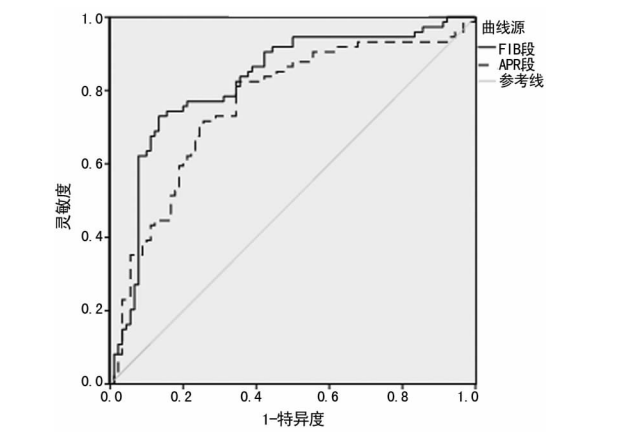


图 3 FIB-4 及 APRI 指数评估肝纤维化分级大于或等于 S3 的 ROC 曲线

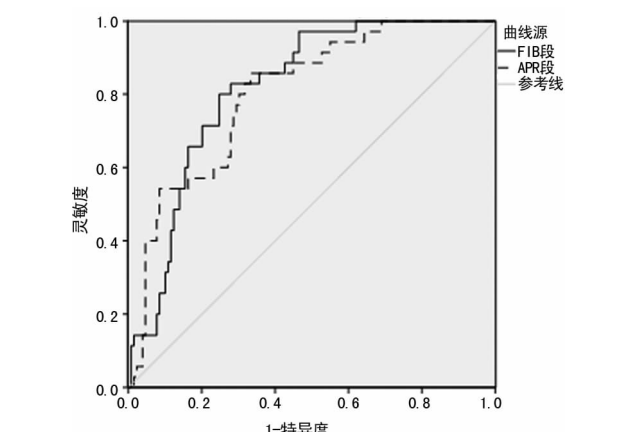


图 4 FIB-4 及 APRI 指数评估肝纤维化分级为 S4 的 ROC 曲线

表 2 FIB-4 及 APRI 指数对不同程度肝纤维化患者的诊断性能

评估指数	分级	AUC(95%CI)	标准误	P	约登指数	Cut-off	灵敏度(%)	特异度(%)
FIB-4 指数	≥S2	0.811(0.734~0.887)	0.039	0.001	0.589	1.47	0.844	0.745
	≥S3	0.824(0.757~0.891)	0.034	0.001	0.596	2.81	0.730	0.867
	S4	0.817(0.749~0.885)	0.035	0.001	0.552	3.07	0.801	0.752
APRI 指数	≥S2	0.689(0.597~0.780)	0.047	0.001	0.397	1.16	0.706	0.691
	≥S3	0.764(0.688~0.839)	0.038	0.001	0.480	1.21	0.824	0.656
	S4	0.803(0.728~0.879)	0.039	0.001	0.524	1.51	0.857	0.667

2.3 ROC 曲线分析 以 ROC 曲线分别评估 FIB-4 指数及 APRI 指数在 CHB 患者肝纤维化分级大于或等于 S2、≥S3 及 S4 时的诊断性能,见图 2~4。进一步分析发现,对肝纤维化分级大于或等于 S2 时,FIB-4 指数的诊断评估价值明显优于 APRI 指数($Z=1.998,P=0.046$),而对于肝纤维化分级大于或等于 S3($Z=1.177,P=0.239$),以及 S4($Z=0.267,P=0.789$)时,FIB-4 指数与 APRI 指数的诊断评估价值一致,见表 2。

3 讨 论

本研究发现,FIB-4 指数及 APRI 指数均能有效地评估 CHB 患者的肝纤维化严重程度,但对于肝纤维化早期,FIB-4 指数的评估价值更高。

目前肝纤维化的严重程度评估仍以肝组织活检为金标准,但其有创性限制了该技术在临床的广泛开展,故无创的诊断评估技术逐渐受到临床的重视。ARFI 是一种新的弹性成像技术^[8],但由于技术原因,基层医院开展受限,故血清学的评估模型更受基层医院临床的重视。FIB-4 指数及 APRI 指数是目前较广泛地用于评价肝纤维化严重程度的血清学评价模型^[2,9],有研究发现,FIB 指数评价肝纤维化达到 S3~S4 级时,与组织病理学结果的一致性为 82.1%^[10],APRI 指数也有同样类似的诊断价值^[11],然而,对于肝纤维化早期(如 S2 级),其评估价值尚不明确。故本研究通过分析 6 年中在本院行肝组织活检的患者资料,探讨两种模型的评估价值,为临床提供简单有效的评估方法。

本研究发现,在 CHB 患者中,S3~S4 级的患者年龄、AST、APRI 指数及 FIB-4 指数较 S0~S2 级患者明显升高,而 PLT 降低,这说明 CHB 患者的肝纤维化程度越重,FIB-4 及 APRI 指数越大,两种模型指数与肝纤维化关系密切。Spearman 相关分析显示,两种评估模型均与肝纤维化呈显著正相关,这说明两种模型均可以有效地评估肝纤维化的严重程

度,进一步支持了前人的研究结果^[3,9-11]。进一步采用 ROC 曲线进行效能评估发现,在肝纤维化早期,FIB-4 指数的诊断评估价值明显优于 APRI 指数,但对于中晚期(包括肝硬化期),两种模型的诊断价值一致,这提示若对 CHB 患者进行肝纤维化的临床无创评估,优先推荐 FIB-4 指数。

然而,本研究尚存在一些局限性。首先,由于本院暂未开展 ARFI 技术,故无该项目的资料及数据,若今后研究能进一步联合 FIB-4、ARFI 指数与肝组织病理进行诊断价值分析,效果可能更好;其次,该研究为单中心的研究,由于病例来源有限,在相对较长的时间内,完成组织活检的病例数相对较小,今后仍需多中心、大样本的研究进一步证实;最后,本研究为回顾性研究,无法明确因果关系。

综上所述,对于基层医院的 CHB 患者,采用 FIB-4 指数或 APRI 指数均能有效地评估肝纤维化的严重程度,在肝纤维化早期,推荐使用 FIB-4 指数进行临床无创评估,但仍需多中心、大样本的前瞻性研究进一步证实。

参考文献

[1] Stasi C, Milani S. Non-invasive assessment of liver fibrosis: Between prediction/prevention of outcomes and cost-effectiveness[J]. World J Gastroenter, 2016, 22(4): 1711-1720.

[2] Merli M, Castagna A, Salpietro S, et al. Diagnostic accuracy of APRI, FIB-4 and Forns for the detection of liver cirrhosis in HIV/HCV co-infected patients[J]. New Microbiol, 2016, 39(2): 110-113.

[3] Ding D, Li H, Liu P, et al. FibroScan, aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase ratio (AAR), aspartate aminotransferase to platelet (下转第 2081 页)

Klotho 蛋白在 CKD 患者的钙磷代谢中也起到重要作用^[12]。本研究发现,CKD 组患者血清 Klotho 蛋白水平均低于对照组,随着 CKD 患者分期的进展,血清 Klotho 蛋白水平逐渐降低。有研究发现,早期 CKD 患者尿液中 Klotho 蛋白已经开始降低,且随着肾功能的降低,Klotho 蛋白水平进一步下降^[13-14]。动物实验发现,Klotho 高表达的转基因小鼠血 P 水平较低,钙化发生率更低,肾功能优于未转基因小鼠,而在 Klotho 基因缺失的 CKD 小鼠中肾功能恶化更明显,钙化程度更严重^[15]。

综上所述,本研究发现,CKD 患者血清 FGF-23 水平均高于对照组,Klotho 蛋白水平均低于对照组,随着 CKD 患者分期的进展,血清 FGF-23 水平逐渐升高,Klotho 蛋白水平逐渐降低。高水平 FGF-23 及低水平 Klotho 蛋白不仅与 CKD 患者钙磷代谢紊乱有关,也与 CKD 患者的预后有关,可能成为 CKD 患者的早期生物标志物及病情的预测指标。

参考文献

[1] 钱盈盈,严玉澄,沈玥,等. Klotho 在急性缺血再灌注性肾损伤中的变化及其与凋亡的关系[J]. 上海交通大学学报(医学版),2014,34(6):778-793.

[2] 李佳丽. 慢性肾脏病矿物质及骨代谢紊乱与 FGF23、Klotho、BMP-7、铁调素研究进展[J]. 国际泌尿系统杂志,2014,34(4):600-603.

[3] Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF-23[J]. Nature,2006,444(7120):770-774.

[4] 李贺,张东亮. FGF23/klotho 系统参与慢性肾脏病矿物质骨异常的研究进展[J]. 中国医师杂志,2014(4):559-561.

[5] Kockara A, Kayatas M. Renal cell apoptosis and new treatment options in sepsis-induced acute kidney injury [J]. Ren Fail,2013,35(2):291-294.

[6] 曾鹏廷,钟清. FGF23、klotho 在慢性肾脏病患者心血管

疾病中的作用[J]. 重庆医学,2017,46(5):697-700.

[7] Xiao Y, Luo X, Huang W, et al. Fibroblast growth factor 23 and risk of all-cause mortality and cardiovascular events; a meta-analysis of prospective cohort studies [J]. Int J Cardiol,2014,174(3):824-828.

[8] 叶建明,李莎莎,郁丽霞,等. 慢性肾脏病患者血清 FGF-23 及 Klotho 水平与肾功能进展的关系[J]. 国际泌尿系统杂志,2016,36(5):726-730.

[9] Hu MC, Shiizaki K, Kuro OM, et al. Fibroblast growth factor 23 and Klotho: physiology and pathophysiology of an endocrine network of mineral metabolism [J]. Annu Rev Physiol,2013,75:503-533.

[10] 董建华. 血清 Klotho 和 FGF-23 与慢性肾脏病患者矿物质代谢及心脏结构的关系[D]. 大连:大连医科大学,2014.

[11] 李莎莎,何敬林,叶建明,等. 慢性肾脏病患者血清成纤维母细胞生长因子 23 水平与肾功能不全的相关性分析[J]. 临床检验杂志,2015,33(10):773-775.

[12] 刘其锋,叶建明,郁丽霞,等. 慢性肾脏病患者血清 Klotho 平与肾功能损害的相关性[J]. 实用医学杂志,2016,32(6):916-919.

[13] Kim HR, Nam BY, Kim DW, et al. Circulating α -klotho levels in CKD and relationship to progression [J]. Am J Kidney Dis,2013,61(6):899-909.

[14] 陈金艳. Klotho 基因多态性及蛋白水平与慢性肾脏病动脉硬化相关性研究[D]. 青岛:青岛大学,2015.

[15] Scholze A, Liu Y, Pedersen L, et al. Soluble α -klotho and its relation to kidney function and fibroblast growth factor-23[J]. J Clin Endocrinol Metab,2014,99(5):e855-861.

(收稿日期:2017-02-05 修回日期:2017-04-05)

(上接第 2078 页)

ratio index (APRI), fibrosis index based on the 4 factor (FIB-4), and their combinations in the assessment of liver fibrosis in patients with hepatitis B [J]. Int J Clin Exp Med,2015,8(11):20876-20882.

[4] 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(2015 年版) [J]. 实用肝脏病杂志,2016,19(3):389-400.

[5] Lok S, Lindsay I, Scheuer J, et al. Clinical and histological features of delta infection in chronic hepatitis B virus carriers [J]. J Clin Pathol,1985,38(5):530-533.

[6] Sterling RK, Lissen E, Clumeck 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.

[7] Wai CT, Greenson 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(2):518-526.

[8] Tachi Y, Hirai T, Kojima Y, et al. Liver stiffness measurement using acoustic radiation force impulse elastography in hepatitis C virus-infected patients with a sustained virological response [J]. Aliment Pharmacol Ther,2016,44(4):346-355.

[9] Okamura Y, Ashida R, Yamamoto Y, et al. The FIB-4 index is a significant prognostic factor in patients with non-B non-C hepatocellular carcinoma after curative surgery [J]. Langen Arch Surg,2016,401(2):195-203.

[10] Li YY, Chen Y, Zhao Y. The diagnostic value of the FIB-4 index for staging hepatitis B-related fibrosis; a meta-analysis [J]. PLoS One,2014,9(8):e105728.

[11] Unlüsoy AA, Sari S, Yilmaz G, et al. Aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index in children with cholestatic liver diseases to assess liver fibrosis [J]. Turk J Pediatr,2016,57(5):492-497.

(收稿日期:2017-02-12 修回日期:2017-04-12)