

## FIB-4对 HBeAg 阴性慢性 HBV 感染者抗病毒治疗指征中 肝脏炎症和纤维化的判断价值

金 蕾<sup>1</sup> 李 旭<sup>2</sup> 叶 珺<sup>1</sup> 郝玉峰<sup>2</sup> 张振华<sup>1</sup> 杨 凯<sup>3</sup> 邹桂舟<sup>1</sup>

**摘要** 目的 评价无创性肝纤维化指标,包括4项因素的肝纤维化指数模型(FIB-4)、天冬氨酸转氨酶/血小板计数模型(APRI)、 $\gamma$ -谷氨酰转酞酶与血小板比率(GPR)对于HBeAg阴性慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染者抗病毒治疗指征中肝脏炎症和纤维化的判断价值。方法 回顾性分析医院就诊并接受肝穿刺病理检查的HBeAg阴性慢性HBV感染者78例,记录其肝穿刺活组织检查结果和实验室检查结果。利用单因素与多因素Logistic回归分析判断该类患者需要抗病毒治疗的独立预测因素,应用受试者工作特征(ROC)曲线比较该独立预测指标对HBeAg阴性慢性HBV感染者抗病毒治疗指征中肝组织炎症和纤维化程度的判断价值,同时将该预测指标带入由77例同样符合纳入标准的HBeAg阴性慢性HBV感染者组成的验证组中进行验证。将肝脏病理提示显著炎症(即炎症活动度 $\geq$ G2)或显著肝纤维化(即纤维化分期 $\geq$ S2)分为两组,一组为有显著肝脏炎症且有显著纤维化组(即炎症活动度 $\geq$ G2且纤维化分期 $\geq$ S2组),另一组则仅炎症活动度 $\geq$ G2或纤维化分期 $\geq$ S2组,分别将该预测指标,即通过Logistic回归得到的判断该类患者需要抗病毒治疗的独立预测指标,带入评估曲线下面积(AUC)。结果 单因素和多因素Logistic回归分析,确定FIB-4与lgHBsAg为HBeAg阴性慢性HBV感染者抗病毒治疗指征的独立预测指标,OR(95%CI值)分别为4.083(1.748~9.538)、2.709(1.252~5.862)。FIB-4预测该类患者炎症活动度 $\geq$ G2或纤维化分期 $\geq$ S2的AUC为0.799(0.704~0.895),在验证组FIB-4对预测该类患者抗病毒治疗指征同样也有良好的诊断性能。FIB-4对于肝脏病理提示有显著肝脏炎症且有显著肝纤维化组的慢性HBV感染者,即第一组患者是否需要抗病毒治疗的AUC为0.821,高于另一组。结论 FIB-4对于协助决定HBeAg阴性慢性HBV感染者抗病毒治疗时机有较好的判断价值,这可能减少对此类患者进行肝活检的需要。

**关键词** FIB-4 评分; 非侵入性指标; 慢性乙型肝炎; 治疗  
中图分类号 R 512.62

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2020)06-0960-05  
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2020.06.027

既往认为,谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)小于2倍正常值上限的HBeAg阴性慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者一般无需抗病毒治疗。然而,国内外研究发现部分HBeAg阴性的CHB患者的肝脏呈现明显病变,若未及时有效抗病毒治疗,患者的临床预后与转归不佳<sup>[1-2]</sup>。目前认为,精准判断肝脏病变对于临床评估这类HBeAg阴性的CHB患者抗病毒指征具有重要意义。尽管肝穿刺检查是临床评估肝脏病理的"金标准",但作为有创性操作,患者接受度较低进而限制了其临床广泛应用<sup>[3]</sup>。天冬氨酸转氨酶/血小板计数模型(aspartate transaminase-to-platelet, APRI)和基于四项因素的肝纤维化指数模型(fibrosis index based on four factors, FIB-4)以及 $\gamma$ -谷氨酰转酞酶与血小板比率( $\gamma$ -glutamyl transpeptidase-to-platelet ratio, GPR)多用于临床肝纤维化评估<sup>[4-6]</sup>。然而,近期时有报道<sup>[7-8]</sup>这些指标亦与肝脏炎症活动度相关,该研究拟进一步探讨能否将这些非侵入性肝纤维化指标用于HBeAg阴性慢性HBV感染者抗病毒治疗指征的判断。

### 1 材料与方法

**1.1 病例资料** 以2015年6月~2016年8月于安徽医科大学第二附属医院感染科住院治疗,资料完整行肝穿刺检查的78例HBeAg阴性慢性乙型肝炎病毒感染者为研究对象(即实验组),并以2016年9月~2018年4月于安徽医科大学第二附属医院感染科行肝穿刺检查的77例符合纳入标准的HBeAg阴性慢性乙型肝炎病毒感染者为验证组。纳入标准:①血清HBsAg阳性超过6个月,HBV DNA $\geq$ 2 000 IU/ml,ALT或谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)持续正常或间歇异常;或②ALT和/或

2020-02-11 接收

基金项目:安徽省高校省级自然科学研究重点项目(编号:KJ2016A351);安医大校基金项目(编号:2017xkj031)

作者单位:安徽医科大学第二附属医院<sup>1</sup>感染科、<sup>3</sup>检验科,合肥 230601

<sup>2</sup> 安徽医科大学第一附属医院感染科,合肥 230022

作者简介:金 蕾,女,博士研究生;

邹桂舟,男,主任医师,副教授,硕士生导师,责任作者,E-mail: ayzouguzhou@sina.com.cn

AST 异常,但 HBV DNA <200 IU/ml。排除标准:① HBeAg 阴性,HBV DNA  $\geq 2\ 000$  IU/ml,ALT 水平持续升高  $\geq 2$  倍正常值上限;② HBeAg 阴性,HBV DNA <200 IU/ml,1 年内连续随访 3 次以上,ALT 均在正常范围的无症状病毒携带者;③ 抗病毒经治患者;④ 妊娠妇女;⑤ 合并风湿或类风湿性疾病或肿瘤;⑥ 合并巨细胞病毒、EB 病毒感染所致的肝脏疾病、酒精性肝病、自身免疫性肝病、代谢性肝病、药物性肝损伤、肝硬化等。

**1.2 实验室检查** 血常规检测采用日本 Sysmex XE-2000 全自动血液分析仪检测;肝功能检测采用德国 Siemens AD-VIA2400 全自动生化检测仪及其试剂;HBV-DNA 检测采用美国 Agilent MX3000P 实时荧光定量 PCR 系统及其试剂。

**1.3 肝脏活组织检查** 该研究方案经医学伦理委员会的审批,所有患者在肝活检前均给予知情同意。经 B 超定位后,选择一次性肝脏活组织检测穿刺针进行针刺活检。病理诊断标准:所有患者肝脏炎症活动度分级(G)和纤维化分期(S)均按照《病毒性肝炎防治方案》的诊断标准,所有的活检样本都由 2 位独立的病理学家进行分析。在出现不同意见的情况下,第 3 位肝脏病理学家将对这些病理切片进行复审。

**1.4 诊断模型计算公式** GRP、APRI、FIB-4 的计算公式如下:①GRP = [r-谷氨酰转酞酶(r-glutamine transphthalase,GGT)/GGT 正常值  $\times 100$ ]/血小板(platelet,PLT) ( $10^9/L$ ) ②APRI = [(AST/AST 正常值)  $\times 100$ ]/PLT ( $10^9/L$ ) ③FIB-4 = [年龄  $\times$  AST (IU/L)]/[PLT ( $10^9/L$ )  $\times$  ALT<sup>1/2</sup> ]。

**1.5 统计学处理** 应用 SPSS 16.0 统计软件对原始数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料用表示,两均数比较采用  $t$  检验;不符合正态分布的计量资料采用中位数和四分位数间距 [ $M(P_{25}, P_{75})$ ] 表示,两组间比较采用 Mann-Whitney  $U$  检验。计数资料多组间比较采用  $\chi^2$  检验。相关性分析根据是否为双变量正态分布,如是采用 Pearson 相关分析,否则运用 Spearman's 法进行统计。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。采用二元 Logistic 回归法单因素和多因素分析(步进概率—进入为 0.05,删除为 0.1,变量筛选方法为 Forward: LR),得出独立预测指标,继而绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC),并确定其最佳临界值。利用 ROC 曲线分析以及曲线下面积(area under the curve,AUC),比较各指数预测 HBeAg 阴性慢性

HBV 感染者是否需抗病毒治疗的准确性。

## 2 结果

**2.1 研究人口的一般特征** 表 1 列出了 155 例研究对象的人口统计学和临床特征,实验组与验证组性别、年龄以及 ALT、PLT、lgHBV-DNA 等所有变量的差异没有统计学意义( $P > 0.05$ )。

表 1 实验组与验证组患者基本特征( $\bar{x} \pm s$ )

| 患者特征                           | 实验组<br>( $n=78$ )  | 验证组<br>( $n=77$ )  | $t/Z/\chi^2$ 值 | $P$ 值 |
|--------------------------------|--------------------|--------------------|----------------|-------|
| 性别[ $n$ (男/女)]                 | 56/22              | 63/14              | 2.183          | 0.14  |
| 年龄(岁)                          | 42.94 $\pm$ 11.82  | 40.65 $\pm$ 11.00  | 1.246          | 0.215 |
| ALT[IU/L $M(P_{25}, P_{75})$ ] | 40(25, 71)         | 44(29, 82)         | -0.879         | 0.380 |
| AST[IU/L $M(P_{25}, P_{75})$ ] | 32(24, 47)         | 29(23, 45)         | -0.926         | 0.355 |
| GGT[IU/L $M(P_{25}, P_{75})$ ] | 28(18 ~ 61)        | 27(20 ~ 50)        | -0.498         | 0.619 |
| TBil ( $\mu\text{mol/L}$ )     | 16.05 $\pm$ 10.79  | 15.79 $\pm$ 9.86   | 0.161          | 0.873 |
| PLT ( $10^9/L$ )               | 156.79 $\pm$ 63.27 | 162.01 $\pm$ 48.93 | -0.571         | 0.569 |
| lgHBV-DNA lg(IU/ml)            | 3.66 $\pm$ 1.45    | 3.67 $\pm$ 1.24    | -0.062         | 0.950 |
| lgHBsAg lg(IU/ml)              | 2.74 $\pm$ 0.93    | 2.98 $\pm$ 0.81    | -1.708         | 0.09  |
| 纤维化程度[ $n$ (%) ]               |                    |                    |                |       |
| S0                             | 4(5.13)            | 2(2.6)             | 0.16           | 0.689 |
| S1                             | 39(50.00)          | 45(58.44)          | 1.112          | 0.292 |
| S2                             | 18(23.08)          | 15(19.48)          | 0.299          | 0.584 |
| S3                             | 10(12.82)          | 7(9.09)            | 0.552          | 0.458 |
| S4                             | 7(8.97)            | 8(10.39)           | 0.089          | 0.766 |

TBil: 总胆红素; AKP: 碱性磷酸酶; HBV DNA: 乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸; lgHBV-DNA: 乙型肝炎病毒核糖核酸的对数值; HBsAg: 乙型肝炎病毒表面抗原定量; lgHBsAg: 乙型肝炎病毒表面抗原定量的对数值

**2.2 对判断是否需要抗病毒治疗有价值的指标** 实验组患者中需要抗病毒治疗组(即炎症活动度  $\geq G2$  组,或纤维化分期  $\geq S2$  组)与暂不需要抗病毒治疗组(即炎症活动度  $< 2$  组,且纤维化分期  $< 2$  组)患者的基本情况见表 2,主要包括临床常用的用于评估慢性 HBV 感染者是否需抗病毒治疗的指标以及受公认的无创性肝纤维化指标(APRI、FIB-4 和 GPR)。将这些指标纳入单变量 Logistic 分析表明在实验组慢性 HBV 感染者中是否需要抗病毒治疗与 PLT、lgHBsAg、APRI 以及 FIB-4 明显相关( $P = 0.017, P = 0.017, P = 0.024, P < 0.001$ )。将在单因素 Logistic 分析中  $P < 0.05$  的自变量带入多因素 Logistic 回归分析中,最终确定了 FIB-4 和 lgHBsAg 为慢性 HBV 感染者需要抗病毒治疗的独立预测因子( $P < 0.001, P = 0.011$ ),其 OR 值(95% CI 值)分别为 4.083 (1.748 ~ 9.538), 2.709 (1.252 ~ 5.862)。

应用 AUC 来评估 FIB-4 以及 lgHBsAg 对判断

表2 实验组中需要抗病毒治疗与不需要抗病毒治疗患者基本情况 [ $n=39, \bar{x} \pm s, M(P_{25}, P_{75})$ ]

| 因素                       | 不需要抗病毒治疗组        | 需要抗病毒治疗组         | 统计值            | P 值    |
|--------------------------|------------------|------------------|----------------|--------|
| 性别 (n 男/女)               | 30/9             | 26/13            | $\chi^2=1.013$ | 0.314  |
| 年龄 (岁)                   | 41.21 ± 12.36    | 44.67 ± 11.14    | $t=-1.299$     | 0.198  |
| ALT (IU/L)               | 40(26, 59)       | 37(24, 84)       | $Z=-0.195$     | 0.845  |
| AST (IU/L)               | 41.05 ± 35.83    | 45.38 ± 29.59    | $t=-0.582$     | 0.562  |
| GGT (IU/L)               | 28 (18 ~ 62)     | 28(20 ~ 61)      | $Z=-0.09$      | 0.928  |
| TBI (μmol/L)             | 15.38 ± 9.47     | 16.73 ± 12.06    | $t=-0.549$     | 0.584  |
| PLT (10 <sup>9</sup> /L) | 174.74 ± 61.24   | 138.85 ± 60.84   | $t=2.597$      | 0.011  |
| HBV DNA (lgIU/ml)        | 3.60 ± 1.42      | 3.72 ± 1.50      | $t=-0.388$     | 0.699  |
| lg(HBsAg) lg(IU/ml)      | 2.47 ± 1.16      | 3.00 ± 0.52      | $t=-2.606$     | 0.011  |
| GPR                      | 0.30 (0.2, 0.66) | 0.38(0.27, 0.87) | 1.244          | 0.213  |
| FIB-4                    | 1.16 ± 0.63      | 2.98 ± 2.69      | -4.112         | <0.001 |
| APRI                     | 0.64 ± 0.57      | 1.02 ± 0.79      | -2.46          | 0.016  |

慢性 HBV 感染者 CHB 患者是否需要抗病毒治疗的诊断性能。可以看出, FIB-4 诊断需要抗病毒治疗 (炎症活动度  $\geq G2$ , 或纤维化分期  $\geq S2$ ) 的 AUC (95% CI 值) 为 0.799 (0.704 ~ 0.895), 明显高于 lgHBsAg 的 AUC (95% CI 值) 为 0.589 (0.457 ~ 0.721) (图 1)。在这些患者中, 获得最佳约登指数时, FIB-4 判断需要抗病毒治疗的最佳临界值为 1.339。将最佳临界值运用到实验组中, 研究表明 FIB-4 预测慢性 HBV 感染者炎症活动度  $\geq G2$ , 或纤维化分期  $\geq S2$  的灵敏度为 74.36%, 特异度为 74.36%。应用等级相关分析显示随着肝脏炎症程度的增加, FIB-4 亦在不断上升 ( $r=0.535, P<0.001$ )。

**2.3 FIB-4 在验证组对预测 HBeAg 阴性慢性 HBV 感染者是否需要抗病毒治疗的诊断意义** 为了验证来自实验组的 FIB-4 指数的诊断意义, 本研究招募了 77 例慢性 HBV 感染者组成了验证组。表 1 显示验证组人口学与临床特征与实验组差异无统计学意义。

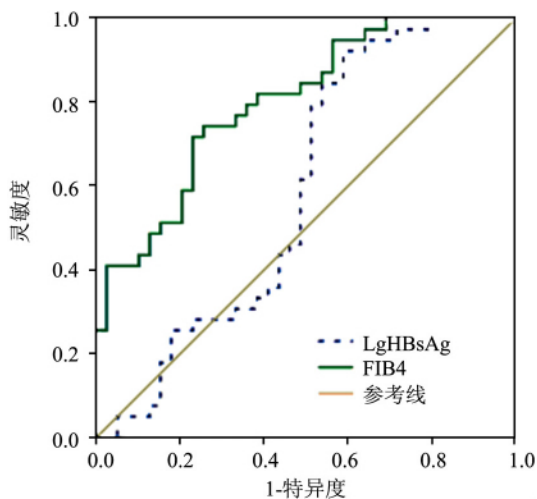
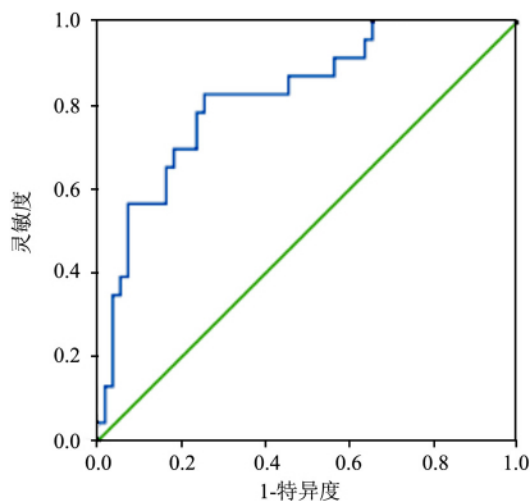


图1 FIB-4 以及 lgHBsAg 判断需要抗病毒治疗的受试者工作特征曲线

在这些患者中 FIB-4 预测其需要抗病毒治疗的 AUC 为 0.764, 将实验组中得到的最佳临界值运用到验证组中, 得出其在 HBeAg 阴性慢性 HBV 感染者预测是否需要抗病毒治疗的灵敏度为 58.33%, 特异性为 78.05%, 阳性预测值为 70.0%, 阴性预测值为 68.09%。

**2.4 将需要抗病毒治疗的患者分组来验证 FIB-4 对是否需要抗病毒治疗的判断价值** 为了进一步评估 FIB-4 诊断 HBeAg 阴性慢性 HBV 感染者是否需要抗病毒治疗的诊断价值, 将肝脏病理提示显著炎症 (炎症活动度  $\geq G2$ ) 或显著肝纤维化 (纤维化分期  $\geq S2$ ) 分为两组, 一组为有显著肝脏炎症且有显著纤维化组 (炎症活动度  $\geq G2$  且纤维化分期  $\geq S2$ ), 另一组则仅炎症活动度  $\geq G2$  或纤维化分期  $\geq S2$ , 分别将 FIB-4 带入一一评估。图 2 ROC 曲线显示的是 FIB-4 诊断 HBeAg 阴性慢性 HBV 感染者炎症活动度  $\geq G2$  且纤维化分期  $\geq S2$  的 AUC 为 0.821, FIB-4 诊断的最佳临界值为 1.532。将最佳临界值运用到该组中, 发现 FIB-4 预测 HBeAg 阴性慢性 HBV 感染者需要抗病毒治疗的灵敏度为 82.61%, 特异度为 74.55%。而 FIB-4 对预测 HBeAg 阴性慢性 HBV 感染者仅炎症活动度  $\geq G2$  或纤维化分期  $\geq S2$  的 AUC 仅为 0.708 (图 3)。

图2 FIB-4 诊断 HBeAg 阴性慢性 HBV 感染者  $\geq G2$  且  $\geq S2$  的受试者工作特征曲线

### 3 讨论

在本研究实验组 78 例 HBeAg 阴性慢性 HBV 感染者中有 39 例 (50%) 的慢性 HBV 感染者经肝穿证实肝脏病变严重, 达到了需要抗病毒治疗的标准。

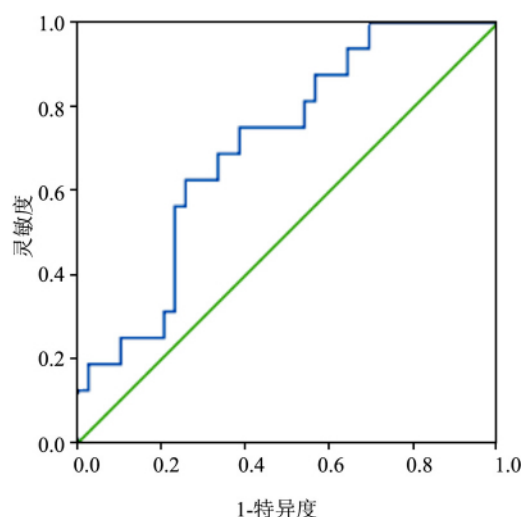


图3 FIB-4 诊断 HBeAg 阴性慢性 HBV 感染者仅  $\geq G2$  或仅  $\geq S2$  的受试者工作特征曲线

准。这与 Ormeci et al<sup>[9]</sup> 的报道相似,他们也发现在 120 例 HBeAg 阴性 ALT 持续正常的慢性 HBV 感染者中有 48 例(40%) 经肝穿证实系纤维化分级  $\geq S2$  或/和组织学活动指数(histological activity index, HAI)  $\geq 6$ 。这同样被其他学者<sup>[10]</sup> 针对 HBeAg 阴性慢性 HBV 感染者的研究所证实。不同的是本研究的比例较高,可能与患者人群相关,上述研究选取的研究对象总体都是 ALT  $< 2$  倍正常值的患者,可能从侧面反映肝组织炎症活动度相对较低。

APRI、FIB-4、GPR 系目前被报道较多的无创肝纤维化指标<sup>[4-6]</sup>,然而能否将其用于判断 HBeAg 阴性慢性 HBV 感染者抗病毒治疗指征中肝脏炎症和纤维化的判断尚未有学者研究。在此研究中先后应用单因素与多因素回归分析,得出 FIB-4 可以作为慢性 HBV 感染者需要抗病毒治疗的独立预测因子( $P=0.001$ )。进一步 ROC 分析发现 FIB-4 诊断需要抗病毒治疗的 AUC 为 0.799,意味着其可以用于判断 HBeAg 阴性慢性 HBV 感染者是否需要抗病毒治疗。这一点在验证组中同样得到验证。从结果中可以看出,诊断 HBeAg 阴性慢性 HBV 感染者肝脏炎症活动度  $\geq G2$  或纤维化分级  $\geq S2$  的最佳临界值为 1.339,与文献<sup>[11]</sup> 中报道的对于慢性乙型肝炎, FIB-4 指数  $< 1.45$  者无明显纤维化或只有 2 级以下肝纤维化略有出入。考虑可能与研究人群的选择不同相关,同时为进一步阐明原因,研究进一步显示,实验组中 FIB-4 指数水平与肝脏炎症亦呈正相关,这可能是本研究最佳临界值略低的原因,但针对此方面具体机制尚未明确,可能下一步需扩大样本量,应

用多中心前瞻性队列研究来验证这项研究结果。所以说这个指标之所以能够用于评估 HBeAg 阴性的慢性 HBV 感染者可能在于它能够更加全面地评估肝脏病变的程度。遗憾的是在 HBeAg 阴性的慢性 HBV 感染者中需要抗病毒治疗组与不需要抗病毒治疗组 GPR 未见明显统计学差异,这可能与 GPR 往往主要与肝脏纤维化程度相关,未曾有报道发现 GPR 可以用于预测肝脏炎症程度,相比较于 APRI 与 FIB-4 反映肝脏病变程度, GPR 相对片面。相反,在本研究中多因素回归分析中,可见 lgHBsAg 亦是该类患者是否需要抗病毒治疗的独立预测指标,这可能与该类患者通常病程较长,已经过了免疫耐受期,血清 HBsAg 水平相对稳定,可以相对准确反映肝组织的纤维化程度<sup>[12]</sup>。但从结果中可以看出其 AUC 较低,尚不能准确预测 HBeAg 阴性慢性 HBV 感染者是否需要抗病毒治疗。

后续的研究中表明 FIB-4 针对 HBeAg 阴性慢性 HBV 感染者肝脏炎症活动度  $\geq G2$  且纤维化分级  $\geq S2$  的 AUC 高达 0.812,这也提示针对炎症与纤维化程度越高的慢性 HBV 感染者, FIB-4 越具有较高的诊断性能。这与学者们之前对慢性 HBV 感染者的研究一致, Zhang et al<sup>[4]</sup> 通过对 1 543 例大样本的慢性 HBV 感染者的研究发现, FIB-4 对预测严重肝脏病理变化具有良好的稳定性,进一步的研究表明, FIB-4 针对 ALT 正常慢性 HBV 感染者的预测灵敏度高于 ALT 超过正常值的慢性 HBV 感染者,由于本研究样本数量有限,有待进一步证实。

## 参考文献

- [1] 中华医学会肝病学分会, Chinese Medical Association, Chinese Med. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 年版) [J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 33(12): 321-40.
- [2] Yan Y, Mai L, Liu J, et al. PP108 investigation on serum HBV viral loads and the changes of liver pathological features in 158 patients with chronic hepatitis B [J]. Int J Inf Dis, 2012, 15(11): S75.
- [3] Kim J H, Kim M N, Han K H, et al. Clinical application of transient elastography in patients with chronic viral hepatitis receiving antiviral treatment [J]. Liver Int, 2015, 35(4): 1103-15.
- [4] Zhang Z, Wang G, Kang K, et al. The Diagnostic accuracy and clinical utility of three noninvasive models for predicting liver fibrosis in patients with HBV infection [J]. PLoS One, 2016, 11(4): e0152757.
- [5] Wang H, Xue L, Yan R, et al. Comparison of FIB-4 and APRI in Chinese HBV-infected patients with persistently normal ALT and mildly elevated ALT [J]. J Viral Hepat, 2013, 20(4): e3-10.
- [6] Lemoine M, Shimakawa Y, Nayagam S, et al. The gamma-glu-

- tamyl transpeptidase to platelet ratio ( GPR) predicts significant liver fibrosis and cirrhosis in patients with chronic HBV infection in West Africa[J]. *Gut* 2016 65( 8) : 1369 – 76.
- [7] Zhu X , Wang L C , Chen E Q , et al. Prospective evaluation of FibroScan for the diagnosis of hepatic fibrosis compared with liver biopsy/AST platelet ratio index and FIB-4 in patients with chronic HBV infection[J]. *Dig Dis Sci* 2011 56( 9) : 2742 – 9.
- [8] 陈 晨, 翟玉峰, 张怀宏. APRI 对 ALT < 2 倍正常值上限慢性 HBV 感染抗病毒治疗指征的判断价值[J]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34( 5) : 100 – 5.
- [9] Ormeci A , Aydin Y , Sumnu A , et al. Predictors of treatment requirement in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients with persistently normal alanine aminotransferase and high serum HBV DNA levels[J]. *Int J Infect Dis* 2016 52: 68 – 73.
- [10] Tseng T C , Liu C J , Su T H , et al. Fibrosis-4 index predicts cirrhosis risk and liver-related mortality in 2075 patients with chronic HBV infection[J]. *Aliment Pharmacol Ther* 2018 47( 11) : 1480 – 9.
- [11] Wang W , Zhao X , Li G , et al. Diagnostic thresholds and performance of noninvasive fibrosis scores are limited by age in patients with chronic hepatitis B [J]. *J Med Virol* 2019 91( 7) : 1279 – 87.
- [12] 刘 立, 李俊义, 杜映荣, 等. HBV DNA 低水平患者肝组织炎症活动度和纤维化程度的影响因素分析[J]. *临床肝胆病杂志* 2019 35( 5) : 982 – 6.

## The diagnostic value of FIB-4 for liver inflammation and fibrosis in antiviral treatment of HBeAg-negative chronic HBV infected patients

Jin Lei<sup>1</sup> , Li Xu<sup>2</sup> , Ye Jun<sup>1</sup> , et al

(<sup>1</sup>Dept of Infectious Diseases ,The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University , Hefei 230601;

<sup>2</sup>Dept of Infectious Diseases ,The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University , Hefei 230601)

**Abstract Objective** To evaluate the value of noninvasive novel indicators fibrosis index based on four factors ( FIB-4 ) , aspartate transaminase-to-platelet( APRI ) and Gamma-glutamyl transpeptidase-to-platelet ratio( GPR ) in differentiating liver inflammation and fibrosis in antiviral treatment of HBeAg-negative chronic HBV infected patients. **Methods** Retrospective analysis was performed on 78 patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus( HBV ) infection. The results of liver biopsy and laboratory examination were recorded. Univariate and multivariate logistic regression analysis were used to judge the independent predictor of antiviral treatment indications for HBeAg negative chronic HBV infection. The receiver-operating characteristics( ROC ) curve was applied to compare the value of the independent predictive index in evaluating the antiretroviral treatment indications of liver inflammation and fibrosis degree of HBeAg-negative. ROC analysis was also used in validation group composed of 77 HBeAg-negative chronic HBV infected patients who also met the inclusion criteria. The patients whose liver pathology indicated significant inflammation or significant liver fibrosis( inflammatory activity  $\geq$  G2 or fibrosis stage  $\geq$  S2 ) were divided into Inflammatory activity  $\geq$  G2 and Fibrosis stage  $\geq$  S2 group and only Inflammatory activity  $\geq$  G2 or only Fibrosis stage  $\geq$  S2 group respectively. The independent predictive index was put into the two groups for evaluation using ROC analysis. **Results** After univariate and multivariate logistic regression analysis , FIB-4 and lgHBsAg were assured that they were the independent predictors of anti-viral treatment indications for HBeAg-negative chronic HBV infected patients. OR ( 95% CI value ) were 4. 083 ( 1. 748 ~ 9. 538 ) and 2. 709 ( 1. 252 ~ 5. 862 ) , respectively. The AUC of FIB-4 was 0. 799( 0. 704 ~ 0. 895 ) for predicting inflammatory activity  $\geq$  G2 or fibrosis stage  $\geq$  S2 in HBeAg-negative patients with chronic HBV infected. FIB-4 also had good diagnostic performance for predicting antiviral treatment indications in patients of the validation group. The AUC of liver histology with Inflammatory activity  $\geq$  G2 and Fibrosis stage  $\geq$  S2 in patients with HBeAg negative chronic HBV infection was 0. 821 , higher than that of the group with only Inflammatory activity  $\geq$  G2 or only Fibrosis stage  $\geq$  S2. **Conclusion** FIB-4 can be used to determine the timing of antiviral treatment , which may reduce the need for liver biopsy of patients infected with HBeAg-negative chronic HBV infection.

**Key words** FIB -4 score; non-invasive index; chronic hepatitis B; treatment