

# PLT/GGT 比值对慢性 HBV 感染者肝纤维化的无创诊断价值

胡庆刚<sup>1,2</sup>, 王殷秋<sup>1</sup>, 郝玉峰<sup>1</sup>, 叶珺<sup>1</sup>, 李芳<sup>1</sup>, 邹桂舟<sup>1</sup>

**摘要** 目的 探讨血小板/谷氨酰转氨酶(PLT/GGT)比值无创诊断慢性 HBV 感染后不同肝纤维化程度的临床价值,并与 FIB-4、APRI 经典无创预测模型进行比较。方法 收集 641 例进行肝穿刺病理检查的慢性 HBV 感染患者临床资料,以肝脏病理结果为金标准绘制 PLT、GGT、PLT/GGT、APRI 和 FIB-4 指数的受试者工作特征曲线,计算灵敏度和特异度。结果 随着肝纤维化程度的加重,患者白蛋白、HBV DNA、PLT 水平和 PLT/GGT 比值逐渐降低,而年龄、GGT、球蛋白水平和 APRI、FIB-4 指数逐渐升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。肝纤维化分期与 PLT/GGT 比值的 Spearman 分析显示两组呈显著负相关性( $r_s = -0.475, P < 0.05$ )相关性高于 APRI 和 FIB-4。PLT/GGT 比值以 4.996 为截断值,无创诊断显著肝纤维化的灵敏度和特异度为 75.4% 和 64.8%;以 4.707 为截断值,诊断严重肝纤维化的灵敏度和特异度为 71.4% 和 75.5%;以 4.090 为截断值,诊断肝硬化的灵敏度和特异度为 71.3% 和 80.8%。结论 PLT/GGT 比值是非常适合基层医院使用的无创肝纤维化评价指标,可使大部分慢性 HBV 感染患者避免肝穿刺检查。

**关键词** PLT/GGT 比值; 肝纤维化; 乙型肝炎病毒; 肝穿刺

中图分类号 R 512.6

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2017)10-1568-04  
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2017.10.034

肝纤维化是乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)慢性感染后进展至肝硬化的重要阶段,早期诊断并及时干预 HBV 慢性感染患者的肝纤维化进展对控制疾病进展及改善预后具有重要意义<sup>[1]</sup>。目前诊断肝纤维化程度的金标准仍然是肝脏穿刺活组织检查,但肝脏穿刺为损伤性检查,让患者主动接受检查较为困难。因此,近年来,探索建立灵敏度和特异度均较好的无创肝纤维化指标或模型是肝纤维化领域的研究热点<sup>[2-3]</sup>。最新研究<sup>[4]</sup>表明谷氨酰转氨

酶( $\gamma$ -glutamyl transferase, GGT)和血小板(platelet, PLT)水平与慢性 HBV 感染者的肝纤维化程度密切相关,具有良好的预测价值,但国内尚缺乏进一步研究以明确其临床价值。该研究通过对 641 例进行肝穿刺检查的慢性 HBV 感染者进行 GGT 和 PLT 指标联合应用,对无创诊断肝纤维化程度的预测价值进行评价。

## 1 材料与方法

**1.1 病例资料** 选择 2010 年 2 月~2015 年 12 月于安徽医科大学第二附属医院肝病科进行肝穿刺检查的 641 例慢性 HBV 感染者作为研究对象,其中男 479 例,女 162 例;年龄 11~74(37.26 $\pm$ 12.11)岁。HBeAg 阳性患者 369 例,占 57.6%,所有患者诊断符合 2010 年中国慢性乙型肝炎防治指南<sup>[5]</sup>标准。并符合以下条件:①乙型肝炎表面抗原阳性 $>6$ 个月;②总胆红素水平正常,谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT) $<400$  U/L;③肝穿刺检查前 1 年内未接受各种抗病毒药物治疗;④排除其它嗜肝病毒感染、各种类型的脂肪肝及自身免疫性肝脏疾病。

## 1.2 方法

**1.2.1 生化指标和病毒学指标检测** 所有患者在肝穿刺检查当天早晨空腹采血送检相关指标。采用美国 Beckman coulter 血常规分析仪器进行血常规指标的检测;采用 Applied Biosystems 公司的实时荧光定量 PCR 仪及配套试剂检测 HBV DNA 定量,最低下限为 500 copies/ml;采用 ELISA 方法检测乙肝五项,试剂由广州中山生物科技有限公司提供;采用美国 Beckman 全自动生化仪分别检测 ALT(正常值 $\leq 40$  U/L)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST,正常值 $\leq 40$  U/L)等肝功能指标。

**1.2.2 肝脏组织获取和病理学诊断** 在彩色多普勒超声引导下,持美国巴德公司生产的肝脏穿刺枪及配套的 16G 穿刺针进行一秒快速穿刺活体术穿刺获取肝脏组织,肝脏组织长度达 1.5~2 cm,将肝组织立即甲醛固定送病理科进行后续处理并染色制作切片,分别由两名病理科医师独立进行病理诊断。

2017-05-03 接收

基金项目:安徽省自然科学基金(编号:1608085MH164)

作者单位:<sup>1</sup>安徽医科大学第二附属医院肝病科,合肥 230601

<sup>2</sup>安徽省立医院感染病院感染病科,合肥 230092

作者简介:胡庆刚,男,硕士研究生;

郝玉峰,男,主任医师,副教授,硕士生导师,责任作者,

E-mail: aygf@126.com

肝脏炎症活动度分级(G)和纤维化分期(S)标准参照《2000年病毒性肝炎防治方案》<sup>[6]</sup>。

**1.2.3 FIB-4和APRI指数计算公式**<sup>[7-8]</sup> FIB-4指数 = 年龄 × AST/PLT × ALT<sup>1/2</sup>; APRI指数 = AST/40 × 100/PLT(10<sup>9</sup>/L)。

**1.3 统计学处理** 采用SPSS 20.0软件进行分析,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。定量资料采用单因素方差分析,定性资料采用 $\chi^2$ 检验,PLT/GGT、APRI和FIB-4无创诊断评估采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)进行分析,通过约登指数计算灵敏度和特异度,应用Medcalc软件计算阳性预测值、阴性预测值;采用Spearman等级相关性分析PLT/GGT等指标与肝脏纤维化分期的相关性。

## 2 结果

**2.1 慢性HBV感染者肝脏纤维化程度与临床指标的相关性** 按照肝穿刺结果将641例慢性HBV

感染者分为:S0~1级334例,S2级143例,S3级75例,S4级89例,肝纤维化与临床指标的关联分析结果显示:患者的ALB、HBV DNA、PLT水平和PLT/GGT比值随纤维化程度加重而逐渐降低,而患者的年龄、GLB、GGT和APRI、FIB-4指数随肝纤维化加重而逐渐升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表1。

**2.2 不同年龄组患者临床指标的比较** 根据年龄将所有慢性HBV感染患者分为年龄<20岁、20~39岁和≥40岁3组,对3组患者的临床指标进行组间比较,结果显示随着年龄的增长,HBsAg阴性患者和S2-4级肝纤维化的比例显著增加,GGT水平和APRI指数逐渐升高,而ALT、AST、PLT、HBV DNA和PLT/GGT水平逐渐下降,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表2。

**2.3 PLT/GGT比值在肝纤维化程度中的预测价值** 将所有患者根据肝纤维化程度进行不同层次的分组:显著纤维化(≥S2级)组共307例、严重纤维

表1 不同纤维化分期患者临床指标比较

临床指标	纤维化程度				F/ $\chi^2$ 值	P值
	S0~1(n=334)	S2(n=143)	S3(n=75)	S4(n=89)		
男/女(n)	239/95	106/37	56/19	78/11	9.66	0.022
年龄(岁) $(\bar{x} \pm s)$	35.29 ± 12.09	36.66 ± 11.49	40.24 ± 12.24	43.12 ± 10.81	12.15	<0.001
HBsAg(+/-n)	213/121	75/68	37/38	44/45	11.29	0.144
ALB(g/L) $(\bar{x} \pm s)$	41.28 ± 4.40	41.15 ± 4.48	40.19 ± 6.43	37.80 ± 5.66	12.65	0.010
GLB(g/L) $(\bar{x} \pm s)$	26.30 ± 4.80	26.59 ± 4.48	28.01 ± 5.67	28.43 ± 5.35	7.22	<0.001
ALT(U/L) $(\bar{x} \pm s)$	59.02 ± 33.48	82.07 ± 56.33	84.05 ± 61.82	71.97 ± 55.37	5.68	0.001
IgHBV DNA( $\bar{x} \pm s$ )	6.12 ± 1.71	5.86 ± 1.52	5.65 ± 1.64	5.63 ± 1.36	3.37	<0.001
AST(U/L) $(\bar{x} \pm s)$	37.16 ± 22.54	53.52 ± 38.36	55.83 ± 40.92	45.27 ± 35.05	13.25	<0.001
PLT(10 <sup>9</sup> /L) $(\bar{x} \pm s)$	172.12 ± 59.14	151.01 ± 51.13	144.39 ± 55.77	110.40 ± 43.35	31.07	<0.001
GGT(U/L) $(\bar{x} \pm s)$	28.52 ± 16.23	41.08 ± 22.81	59.38 ± 38.45	64.42 ± 36.87	20.45	<0.001
FIB-4指数( $\bar{x} \pm s$ )	1.25 ± 0.71	1.81 ± 0.74	2.27 ± 1.14	3.05 ± 1.71	39.31	<0.001
APRI指数( $\bar{x} \pm s$ )	0.61 ± 0.38	1.07 ± 0.63	1.14 ± 0.86	1.38 ± 0.92	24.60	<0.001
PLT/GGT( $\bar{x} \pm s$ )	9.25 ± 5.51	6.85 ± 4.47	5.28 ± 3.78	2.92 ± 1.46	35.67	<0.001

表2 不同年龄段慢性HBV感染者临床指标比较

临床指标	年龄(岁)			F/ $\chi^2$ 值	P值
	20	20~39	≥40		
男/女(n)	30/12	277/92	172/58	0.26	0.880
HBsAg(+/-n)	41/11	255/114	73/157	110.50	<0.001
GGT(U/L) $(\bar{x} \pm s)$	32.44 ± 17.49	37.61 ± 20.40	44.74 ± 26.19	2.15	0.117
GLB(g/L) $(\bar{x} \pm s)$	26.09 ± 3.63	26.50 ± 4.26	26.41 ± 5.44	0.06	0.939
ALT(U/L) $(\bar{x} \pm s)$	84.33 ± 52.67	78.10 ± 45.48	51.29 ± 26.25	12.89	<0.001
AST(U/L) $(\bar{x} \pm s)$	50.83 ± 27.48	46.63 ± 34.58	42.06 ± 25.23	1.78	0.170
IgHBV DNA( $\bar{x} \pm s$ )	6.97 ± 1.20	6.18 ± 1.61	5.35 ± 1.53	30.17	<0.001
PLT(10 <sup>9</sup> /L) $(\bar{x} \pm s)$	201.32 ± 61.03	163.49 ± 58.26	134.53 ± 51.31	33.23	<0.001
S2~4比例(%)	33.33	45.53	54.35	19.61	0.003
APRI指数( $\bar{x} \pm s$ )	0.73 ± 0.41	0.86 ± 0.49	0.96 ± 0.52	1.47	0.230
PLT/GGT( $\bar{x} \pm s$ )	11.21 ± 6.23	7.71 ± 4.64	6.19 ± 3.82	13.30	<0.001

表3 PLT/GGT 比值对肝纤维化程度预测分析

分组	n	截断值	AUC	95% CI	灵敏度(%)	特异度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)
≥S2	307	4.996	0.740	0.699 ~ 0.781	75.4	64.8	70.80	70.00
≥S3	164	4.707	0.785	0.741 ~ 0.828	71.4	75.5	47.84	89.35
S4	89	4.090	0.816	0.773 ~ 0.859	71.3	80.8	30.73	95.89

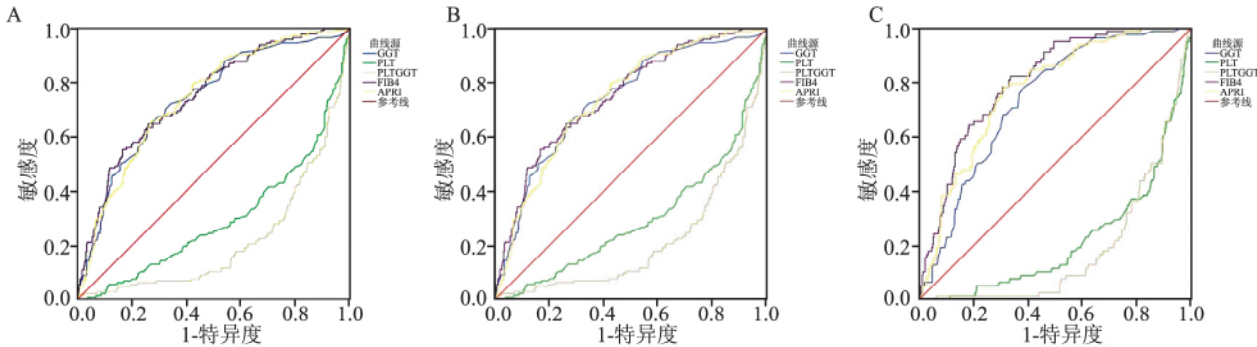


图1 PLT/GGT 比值预测慢性 HBV 感染者肝纤维化程度的 ROC 曲线  
A: 显著肝纤维化; B: 严重肝纤维化; C: 肝硬化

化(≥S3 级) 组共 164 例、肝硬化(S4 级) 89 例。利用 ROC 曲线评价 PLT/GGT 的预测价值,并和 APRI 和 FIB-4 指数的预测价值进行比较。结果显示,PLT/ GGT 比值在肝纤维化程度 ≥S2、≥S3 和 S4 患者中的曲线下面积值均高于 APRI 和 FIB-4 指数。在 641 例患者中,以 PLT/GGT 比值 4.996 为截断值,诊断显著肝纤维化的灵敏度为 75.4%,特异度为 64.8%;以 PLT/GGT 比值 4.707 为截断值,诊断严重肝纤维化的灵敏度为 71.4%,特异度为 75.5%;以 PLT/GGT 比值 4.090 为截断值,诊断肝硬化的灵敏度为 71.3% 特异度为 80.8%(表 3、图 1)。

**2.4 PLT/GGT 比值、APRI 和 FIB-4 指数与肝纤维化程度的相关性** Spearman 等级相关性分析显示,PLT/GGT 比值与肝纤维化分期均呈显著负相关性( $P < 0.05$ ),APRI 和 FIB-4 指数与肝纤维化分期均呈显著正相关性( $P < 0.05$ ),PLT/GGT 相关系数的绝对值为 0.475 最高,其次为 APRI 指数为 0.427,FIB-4 指数为 0.413。

### 3 讨论

HBV 慢性感染后起病隐匿,ALT 水平常常不能准确反映肝脏损伤的程度,很多患者病情进展到肝硬化时 ALT 水平仍处于正常水平。前期研究<sup>[9]</sup>和本次研究中均证实,随着 HBV 感染时间延长,出现 S2~4 级进展期纤维化的比例逐渐升高,超过 40 岁的慢性 HBV 感染者其 S2~4 的比例高达 54.42%。我国众多 HBV 慢性感染患者多首先在基层医院就诊,如何提高基层医师通过无创检测方法对进展期

肝纤维化患者的诊断能力具有重要意义。因此,探索临床简单易用的无创肝纤维化评估指标具有重要的实际意义。

近年来,随着肝脏纤维化程度无创诊断模型的快速发展,使用临床检测指标来无创评估慢性 HBV 感染后患者肝纤维化程度越来越受到临床医师的重视,在无创性预测模型中,有些模型所需要的指标临床无法常规检测,有些模型计算公式复杂,因此难以在基层医院推广<sup>[10-12]</sup>。近年来广泛使用的瞬时弹性成像检测临床价值虽高,但仪器昂贵,基层医院多无能力购买。

本研究在单因素分析中已经证实,GGT 和 PLT 与慢性 HBV 感染患者肝纤维化进展密切相关。因此,本研究探索以 PLT 和 GGT 比值预测慢性 HBV 感染者肝纤维化程度的价值,并与已经被各国指南所公认的 APRI 指数和 FIB-4 指数进行比较。本研究针对慢性 HBV 感染患者的结果显示,随着纤维化程度的加重,PLT/GGT 比值水平逐渐降低,不同纤维化分级组 PLT/GGT 比值存在显著性差异,Spearman 等级相关性分析显示,PLT/GGT 比值与肝纤维化分期呈显著负相关性,相关度高于 APRI 和 FIB-4 指数。PLT/GGT 比值预测显著肝纤维化、严重肝纤维化和肝硬化时的曲线下面积分别为 0.740、0.785、0.816,均高于 APRI 和 FIB-4 指数。以 PLT/GGT 比值 4.707 和 4.090 为截断值,无创诊断严重肝纤维化和肝硬化的敏感度分别为 71.4% 和 71.3%,特异度分别为 75.5% 和 80.8%,表明其有良好的实际临床价值,PLT/GGT 比值无创诊断肝

纤维化 S3 级以上患者和 S4 级患者的阴性预测值分别高达 89.35% 和 95.89% , 尤为突出。本研究与 Lemoine et al<sup>[4]</sup> 研究结果基本一致。提示 PLT/GGT 比值在严重肝纤维化和肝硬化的预测中确实具有非常高的无创预测价值。

### 参考文献

- [1] Lok A S , McMahon B J. Chronic hepatitis B [J]. *Hepatology* , 2007 , 45(2) : 507 - 39.
- [2] Nguyen D , Talwalkar J A. Noninvasive assessment of liver fibrosis [J]. *Hepatology* , 2011 , 53(6) : 2107 - 10.
- [3] Lurie Y , Webb M , Cytter-Kuint R , et al. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis [J]. *World J Gastroenterol* , 2015 , 21(41) : 11567 - 83.
- [4] Lemoine M , Shimakawa Y , Nayagam S , et al. The gamma-glutamyl 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.
- [5] 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年版) [J]. *中华传染病杂志*. 2011 , 29(2) : 65 - 80.
- [6] 中华医学会传染病与肝病学会, 病毒性肝炎防治方案 [J]. *中华肝脏病杂志* , 2000 , 8(6) : 324 - 9.
- [7] Mallet V , Dhalluin-Venier V , Roussin C , et al. The accuracy of the FIB-4 index for the diagnosis of mild fibrosis in chronic hepatitis B [J]. *Aliment Pharmacol Ther* , 2009 , 29(4) : 409 - 15.
- [8] Wai C T , Greenon J K , Fontana R 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 - 26.
- [9] 殷宏娟, 郜玉峰, 叶 珺, 等. FIB-4 指数对 ALT 小于 2 倍正常值上限的慢性 HBV 感染患者肝纤维化的诊断价值 [J]. *安徽医科大学学报* , 2016 , 51(6) : 812 - 5.
- [10] Friedrich-Rust M , Rosenberg W , Parkes J , et al. Comparison of ELF , FibroTest and FibroScan for the non-invasive assessment of liver fibrosis [J]. *BMC Gastroenterol* , 2010 , 10 : 103.
- [11] Poynard T , Munteanu M , Deckmyn O , et al. Validation of liver fibrosis biomarker ( FibroTest ) for assessing liver fibrosis progression: proof of concept and first application in a large population [J]. *J Hepatol* , 2012 , 57(3) : 541 - 8.
- [12] 饶建国, 郜玉峰, 叶 珺, 等. Forns 指数对慢性乙型肝炎病毒感染者肝纤维化无创诊断的价值 [J]. *世界华人消化杂志* , 2015 , 23(11) : 1818 - 24.

## The noninvasive diagnostic value of PLT/GGT ratio for liver fibrosis in the patients with chronic hepatitis B virus infection

Hu Qinggang<sup>1,2</sup> , Wang Yinqiu<sup>1</sup> , Gao Yufeng<sup>1</sup> , et al

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

<sup>2</sup>Dept of Infectious Disease , Anhui Provincial Hospital Infectious Hospital , Hefei 230092)

**Abstract Objective** To explore the diagnostic value of platelet/gamma-glutamyl transferase( PLT/GGT) ratio for liver fibrosis in the patients with chronic hepatitis B infection and compare it's value with classical APRI and FIB-4 noninvasive diagnosis model. **Methods** The liver fibrosis severity of 641 CHB patients were detected by liver biopsy and the routine laboratory indicators were examined and collected. The diagnostic values of PLT/GGT ratio , APRI and FIB-4 in the significant fibrosis , advanced fibrosis and cirrhosis were assessed by using receive operating characteristic curves and calculate the sensitivity and specificity. **Results** The levels of albumin ( ALB ) , HBV DNA and PLT were gradually decreased with the increase of liver fibrosis , while the age , GGT , globulin ( GLB ) and APRI and FIB-4 were gradually increased , the difference was statistically significant (  $P < 0.05$  ) . The Spearman rank correlation analysis showed that PLT/GGT ratio and liver fibrosis stage was significantly positive correlation(  $r_s = -0.475$  ,  $P < 0.05$  ) , which was superior to ARPI and FIB-4 index. The cutoff value of PLT/GGT ratio was 4.996 for significant liver fibrosis with sensitivity of 75.4% and specificity of 64.8% . The cutoff value of PLT/GGT ratio was 4.707 for advanced liver fibrosis with sensitivity of 71.4% and specificity of 75.5% . The cutoff value of PLT/GGT ratio was 4.090 for cirrhosis with sensitivity of 71.3% and specificity of 80.8% . **Conclusion** The PLT/GGT ratios is a simple and effective noninvasive model to predict the severity of liver fibrosis for the doctor of primary hospital.

**Key words** PLT/GGT ratio; liver fibrosis; hepatitis B virus; liver biopsy