

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

殷宏娟 郗玉峰 叶 珺 潘高峰 饶建国 李 旭 邹桂舟

摘要 目的 探讨 FIB-4 指数对谷丙转氨酶 (ALT) 小于 2 倍正常值上限的慢性乙型肝炎病毒 (HBV) 感染患者肝纤维化程度的诊断价值。方法 对 416 例 ALT 小于 2 倍正常值上限的慢性 HBV 感染患者进行肝脏穿刺病理检查,同时检测肝穿当天患者的 ALT、谷草转氨酶 (AST)、血小板等指标。根据 FIB-4 计算公式得出 FIB-4 指数值,以肝穿病理结果为金标准绘制 FIB-4 指数的受试者工作特征曲线 (ROC),计算曲线下面积,评价 FIB-4 指数对显著肝纤维化、严重肝纤维化和肝硬化的预测价值。结果 随着肝纤维化程度的加重, FIB-4 指数逐步升高,在 S1~S4 4 组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。E 抗原阳性与阴性患者的 FIB-4 指数比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。E 抗原阳性患者诊断显著肝纤维化、严重肝纤维化、肝硬化的 FIB-4 指数截断值分别为 1.283、1.283 和 1.449,分别对应不同的灵敏度和特异度。而在 E 抗原阴性的患者中,其相应的截断值为 2.094、2.094 和 2.415。结论 FIB-4 指数对于 ALT 小于 2 倍正常值上限的慢性 HBV 感染患者是一种简单、有效的无创肝纤维化评价指标,可使大部分患者避免肝穿活检。

关键词 FIB-4 指数;肝纤维化;谷丙转氨酶;肝炎,乙型,慢性;肝脏穿刺

中图分类号 R 575.5

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2015)06-0812-04

慢性乙型肝炎防治指南^[1]明确指出转氨酶小于 2 倍正常值上限的慢性乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染患者,炎症或纤维化分级在 2 级及以上时可以进行抗病毒治疗。目前,肝脏穿刺活组织检查仍是肝脏炎症和纤维化程度诊断的金标准^[2-3],但肝穿活检为损伤性检查,患者依从性差,且短期内不能重复检查^[4-5]。因此,近年来探索无创性检查和评价肝纤维化程度的各种预测模型已成为肝病领域的研究热点。相关研究^[6-7]表明 FIB-4

指数对慢性 HBV 感染患者肝纤维化判断有一定价值。但对低谷丙转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT) 水平的慢性 HBV 感染患者 FIB-4 模型是否同样也有预测价值尚未见报道。该研究通过对 416 例 ALT 小于 2 倍正常值上限且进行肝穿刺检查的慢性 HBV 感染患者病理结果的分析,应用 FIB-4 指数对肝纤维化程度的进行评价,了解其诊断价值。

1 材料与方法

1.1 病例资料 选择 2010 年 2 月~2014 年 4 月在安徽医科大学第二附属医院肝病科门诊就诊时 ALT 小于 2 倍正常值上限且行肝组织活检的 416 例慢性 HBV 感染患者为研究对象,其中男 311 例,女 105 例;年龄 11~74 (37.8 ± 11.9) 岁,E 抗原阳性 219 例,占 52.6%。所有患者诊断符合 2010 年中国慢性乙型肝炎防治指南^[1]标准。并符合以下条件:①明确 HBV 感染至少 6 个月以上;②无黄疸,ALT 正常值上限 2 倍以下;③未行抗病毒治疗;④排除其他嗜肝病毒感染、酒精性肝病、非酒精性脂肪肝及自身免疫性肝病。

1.2 生化指标和病毒学指标检测 所有患者肝穿当天早晨空腹采血送检相关指标。采用 ELISA 法检测乙肝五项,试剂由广州中山生物科技有限公司提供;采用实时荧光定量 PCR 法检测 HBV DNA,试剂由上海复兴生物高科技有限公司提供,最低下限为 1×10^3 copies/ml;采用美国 Beckman BX 800 全自动生化仪及其试剂分别检测 ALT (正常值 ≤ 40 U/L)、谷草转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST) (正常值 ≤ 40 U/L);采用美国 Beckman LH750 血球分析仪进行血小板 (正常值 $100 \times 10^9/L \sim 300 \times 10^9/L$) 检测。

1.3 肝活组织检查和病理学诊断 在超声引导下采用一秒钟快速穿刺活检术穿刺获取肝脏组织,长度约 1.5~2.0 cm,甲醛固定,石蜡包埋,连续切片,经 HE 染色及网状纤维和 (或) Masson 三色染色,光学显微镜观察,分别由两名病理医师进行阅片诊断。肝脏炎症活动度分级 (G) 和纤维化分期 (S) 参照《2000 年病毒性肝炎防治方案》^[8] 的诊断标准。

2015-02-09 接收

基金项目:安徽高校省级自然科学基金 (编号: KJ2014A107)

作者单位:安徽医科大学第二附属医院肝病科,合肥 230601

作者简介:殷宏娟,女,硕士研究生;

邹桂舟,男,副教授,硕士生导师,责任作者, E-mail:

ayzouguizhou@sina.com

1.4 FIB-4 指数计算 参考方法^[9], FIB-4 指数 = 年龄 × AST/血小板计数 × ALT^{1/2}。

1.5 统计学处理 应用 SPSS 17.0 软件, 定量资料采用方差分析, 定性资料采用 χ^2 检验; 绘制受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC), 确定 FIB-4 指数评价显著肝纤维化、严重肝纤维化和肝硬化的截断值, 以及各截断值的灵敏度、特异度, 并应用 Medcalc 软件计算阳性预测值 (positive predictive value, PPV)、阴性预测值 (negative predictive value, NPV); FIB-4 指数与肝脏纤维化分期的等级相关性应用 Spearman 分析。

2 结果

2.1 慢性 HBV 感染患者肝脏纤维化程度与临床指标的相关性 肝活组织病理结果显示, 肝纤维化程度 S0~1 期 227 例, S2 期 86 例, S3 期 41 例, S4 期 62 例, 不同 S 分期的临床指标比较见表 1。

2.2 不同年龄组患者临床指标的比较 416 例慢性 HBV 感染患者年龄最小仅 11 岁, 最大的感染患者达 74 岁, 根据年龄将患者分为 3 组 (年龄 <20、20~39、≥40 岁) 进行组间比较, 不同年龄临床指标比较见表 2。

2.3 FIB-4 指数在 E 抗原阳性患者中肝纤维化程度的预测价值 在 219 例 E 抗原阳性感染者中, 根据肝纤维化程度的轻重设定 3 个评判点, 即显著肝纤维化 (≥S2) 84 例 (38.3%)、严重肝纤维化 (≥S3) 47 例 (21.5%)、肝硬化 (S4) 31 例 (14.2%)。绘制 ROC 并计算出显著肝纤维化、严重肝纤维化、肝硬化相对应的 FIB-4 指数的最佳截断值、敏感度、特异度、PPV 和 NPV; 以 1.283 分值为截断值, 诊断显著肝纤维化的灵敏度 53.6%、特异度 82.2%; 以 1.283 分值为截断值, 诊断严重肝纤维化的灵敏度 70.2%、特异度 79.2%; 以 1.449 分值为截断值, 诊断肝硬化的灵敏度 87.1%、特异度 83.0%。见表 3、图 1。

表 1 临床指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	S0~1	S2	S3	S4	F/χ^2 值	P 值
例数 (n)						
男	166	67	28	50	0.937	0.423
女	61	19	13	12		
年龄 (岁)	35.3 ± 11.9	38.0 ± 11.4	41.3 ± 11.3	44.3 ± 9.7	11.372	<0.05
血小板 ($\times 10^9/L$)	168.8 ± 55.6	147.3 ± 55.1	140.7 ± 57.1	100.6 ± 48.4	27.484	<0.05
E 抗原 (n)						
阳性	135	37	16	31	2.709	0.03
阴性	92	49	25	31		
ALT (U/L)	39.8 ± 18.6	45.4 ± 18.7	41.9 ± 17.9	42.1 ± 16.8	2.033	0.109
ASL (U/L)	29.9 ± 11.0	33.9 ± 11.2	35.0 ± 12.2	41.4 ± 15.9	15.587	<0.05
HBV DNA ($\lg_{10}$ cp/ml)	5.9 ± 1.9	5.3 ± 1.7	4.8 ± 1.7	5.2 ± 1.5	6.825	<0.05
FIB-4	1.3 ± 1.1	1.8 ± 1.8	2.4 ± 2.0	3.7 ± 2.4	37.807	<0.05

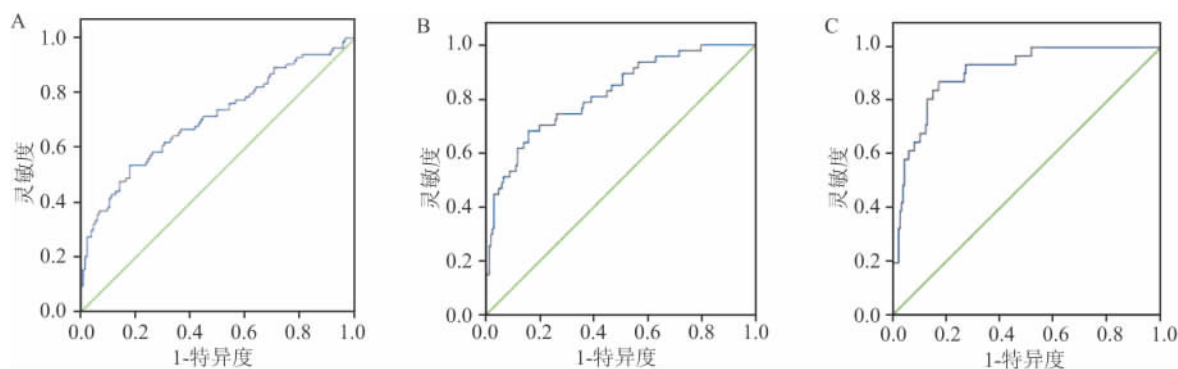


图 1 慢性 HBV 感染 E 抗原阳性患者肝纤维化程度的 ROC

A: 显著肝纤维化; B: 严重肝纤维化; C: 肝硬化

表2 不同年龄段慢性HBV感染者临床指标比较($\bar{x} \pm s$)

项目	<20岁	20~39岁	≥40岁	F/χ^2 值	P值
例数(n)	23	211	182	499.992	<0.050
血小板($\times 10^9/L$)	209.7±49.4	163.5±58.1	127.7±52.9	34.230	<0.050
E抗原(n)					
阳性	22	143	54	45.393	<0.050
阴性	1	68	128		
ALT(U/L)	54.0±18.6	43.4±17.8	37.7±18.0	11.010	<0.050
ASL(U/L)	38.2±8.5	31.4±11.3	34.0±14.4	4.268	0.015
HBV DNA($\lg_{10}cp/ml$)	7.1±1.2	6.9±1.8	4.9±1.6	28.750	<0.050
FIB-4	0.5±0.2	1.2±1.0	2.8±2.1	58.460	<0.050

表3 慢性HBV感染E抗原阳性患者肝纤维化程度的截断值

项目	n	FIB-4	AUC	95% CI	灵敏度(%)	特异度(%)	PPV(%)	NPV(%)	P值
≥S2	84	1.283	0.707	0.634~0.780	53.6	82.2	74.1	59.3	<0.05
≥S3	47	1.283	0.820	0.751~0.889	70.2	79.2	90.3	83.5	<0.05
S4	31	1.449	0.905	0.855~0.955	87.1	83.0	45.9	93.9	<0.05

2.4 FIB-4 指数在 E 抗原阴性患者中肝纤维化程度的预测价值 在 197 例 E 抗原阴性的慢性 HBV 感染患者中 根据肝纤维化程度的轻重设定 3 个评判点,即显著肝纤维化(≥S2)105 例(53.3%)、严重肝纤维化(≥S3)56 例(28.4%)、肝硬化(S4)31 例(15.7%)。绘制 ROC,并计算出显著肝纤维化、严重肝纤维化、肝硬化相对应的 FIB-4 指数的最佳截断值、敏感度、特异度、PPV 和 NPV;以 2.094 分值为截断值,诊断显著肝纤维化的灵敏度 56.2%,特异度 72.8%;以 2.094 分值为截断值,诊断严重肝纤维化的灵敏度 67.9%,特异度 69.5%;以 2.415 分值为截断值,诊断肝硬化的灵敏度 74.2%,特异度 74.1%。见表4、图2。

2.5 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,FIB-4 指数与肝纤

表4 慢性HBV感染E抗原阴性患者肝纤维化程度的截断值

项目	n	FIB-4	AUC	95% CI	灵敏度(%)	特异度(%)	PPV(%)	NPV(%)	P值
≥S2	105	2.094	0.698	0.625~0.770	56.2	72.8	70.2	59.3	<0.05
≥S3	56	2.094	0.750	0.674~0.826	67.9	69.5	53.7	83.5	<0.05
S4	31	2.415	0.788	0.707~0.868	74.2	74.1	34.8	93.9	<0.05

维化分期呈显著正相关性($r=0.450$, $P<0.01$)。

3 讨论

大部分的慢性 HBV 感染患者起病隐匿,表现为肝功能正常或轻度损害,但慢性 HBV 感染是一个缓慢进展的过程。大量研究^[3,10]表明,多数感染患者均有不同程度的炎症和纤维化改变,而肝脏功能和肝纤维化的部分血清学指标都可以作为其炎症及纤维化程度的参考指标。本研究结果显示,随着纤维化程度的加重,AST 水平、FIB-4 指数逐渐升高,而血小板水平逐渐下降。不同年龄段的一般资料对比分析显示,随着年龄的增长,FIB-4 指数逐渐升高,血小板水平、ALT 水平和 HBV DNA 水平逐渐下降。各年龄组中 E 抗原的病例分布差异有统计学意义,随着年龄的增长,E 抗原阳性比例逐步减少,可能与其自然史的发展有关,而 FIB-4 指数在 E 抗原阳性与阴性患者的显著性差异可能与其年龄差异相关。

Sterling et al^[9]提出的 FIB-4 指数评价系统,在重叠丙肝病毒和人类免疫缺陷病毒感染者的肝纤维化程度的预测上,取得了良好的效果,能够使大部分患者避免肝穿活检,而研究^[6]也表明 FIB-4 指数同样适用于慢性 HBV 感染者肝纤维化程度的预判。本实验通过对肝活组织检查与无创纤维化模型 FIB-4 的对比研究,了解 FIB-4 指数对 ALT 小于 2 倍正常值上限的慢性 HBV 感染患者肝纤维化程度

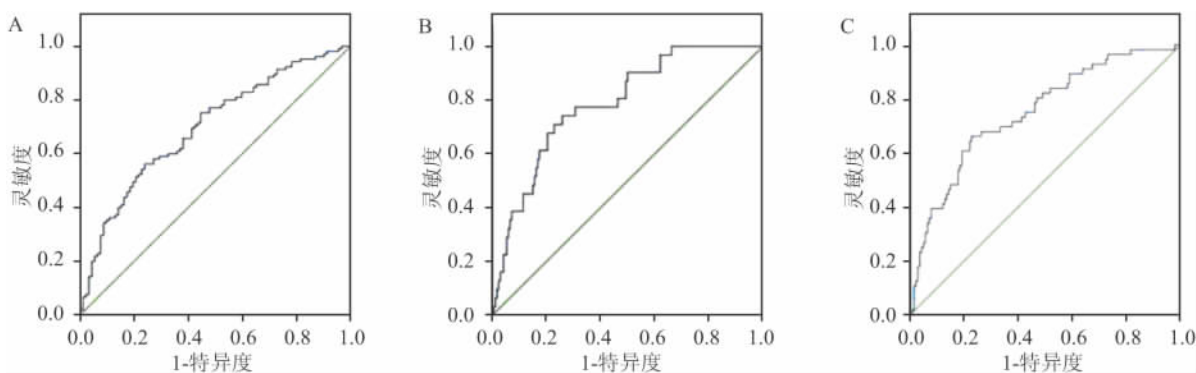


图2 慢性HBV感染E抗原阴性患者肝纤维化程度的ROC

A:显著肝纤维化;B:严重肝纤维化;C:肝硬化

的诊断价值。本研究结果显示 ,FIB-4 指数在 E 抗原阳性与否病例中显著肝纤维化、严重肝纤维化和肝硬化的曲线下面积均大于 0.5 ,表明都具有实际的临床应用价值。而既往研究^[6-7]表明 ,FIB-4 指数判断肝纤维化程度的截断值有一定的差异 ,张宇峰等^[7]研究中显著肝纤维化、严重肝纤维化和肝硬化对应的 FIB-4 指数截断值分别为 1.48、1.65、1.97 ,均有别于本研究的各个截断值 ,可能与本研究主要针对 ALT 小于 2 倍正常值上限的慢性 HBV 感染患者进行研究相关 ,还可能与实验对象的年龄跨度大、严重肝纤维化及肝硬化病例数偏少有关。

FIB-4 指数作为一种无创肝纤维化模型 ,包含了 ALT、AST、血小板 3 个血清学指标 ,并与年龄相结合 ,这些指标简单、易得 ,为广泛应用提供了基础。本研究结果显示 ,该指标在各临界点均有较高的 NPV ,且随着肝硬化程度的加重 ,NPV 越高 ,对于肝纤维化的诊断及排除有较高的意义。而在肝纤维化的判断方面 ,还可以综合其他无创纤维化模型进行评判 ,进一步确定肝纤维化的程度 ,以早期确定病毒复制但 ALT 水平小于 2 倍正常值上限的患者的治疗时机 ,使大部分患者避免肝穿活检。

参考文献

[1] 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.

[2] Lok A S , McMahon B J. Chronic hepatitis B [J]. *Hepatology* , 2007 , 45(2) : 507 - 39.

[3] European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B [J]. *J Hepatol* , 2009 , 50(2) : 227 - 42.

[4] Thampanitchawong P , Priatvisuth T. Liver biopsy: complications and risk factors [J]. *World J Gastroenterol* , 1999 , 5(4) : 301 - 4.

[5] 赵景民 ,周光德 ,孙艳玲 ,等. 25 946 例行肝穿检查肝病病例的临床病理、流行病学及转归的研究 [J]. 解放军医学杂志 , 2008 , 33(10) : 1183 - 7.

[6] 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.

[7] 张宇峰 ,时 红 ,陈禄彪 ,等. FIB-4 指数对慢性乙型肝炎患者肝纤维化的诊断价值 [J]. 中华实验和临床病毒学杂志 , 2010 , 24(3) : 215 - 7.

[8] 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.

[9] Sterling R K , 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 - 25.

[10] 郭喆斌 ,谢仕斌. 丙氨酸氨基转移酶正常的慢性乙型肝炎病毒感染者的处理建议 [J]. 国际内科学杂志 , 2009 , 36(8) : 471 - 5.

Diagnostic value of FIB - 4 index to liver fibrosis in chronic hepatitis B virus infection with alanine aminotransferase less than two times of upper limits of normal

Yin Hongjuan , Gao Yufeng , Ye Jun , et al

(Dept of Hepatopathy , The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University , Hefei 230601)

Abstract Objective To explore the diagnostic value of FIB-4 index to liver fibrosis in chronic hepatitis B virus infection patients with alanine aminotransferase (ALT) less than two times of upper limits of normal. **Methods** A total of 416 clinically diagnosed chronic HBV infection with ALT less than two times of upper limits of normal were enrolled to liver biopsy and routine laboratory tests. The serum levels ALT , AST and PLT were also performed to calculate the FIB-4 index with the formula. Diagnostic performance of FIB-4 was assessed by using receive operating characteristic curves and area under the receive operating characteristic curve analysis with liver biopsy as the gold standard. **Results** As the degree of liver fibrosis was aggravating , FIB-4 index increased gradually. There were significant differences between the groups of S1 to S4 , the same to the groups of E antigen positive and negative ($P < 0.05$). In the HBeAg positive group , the cutoff value was 1.283 for significant liver fibrosis , 1.283 for severe liver fibrosis and 1.445 for cirrhosis , corresponding to different degree of sensitivity and specificity. In HBeAg negative patients , the corresponding cutoff value was 2.094 , 2.094 and 2.415. **Conclusion** The FIB-4 index is a simple and effective noninvasive hepatic fibrosis index and it keeps most of the patients from liver biopsy.

Key words FIB-4 index; liver fibrosis; alanine aminotransferase; hepatitis , B , chronic; liver biopsy