

# 慢性乙型肝炎肝纤维化非创伤性诊断评分表模型的建立

敖飞健<sup>1</sup>, 何清<sup>1</sup>, 吕德良<sup>2</sup>, 李知玉<sup>1</sup>, 乐晓华<sup>1</sup>, 唐奇远<sup>1</sup>, 唐蔚<sup>1</sup>, 张斌<sup>1</sup> (1. 深圳市第三人民医院, 深圳 518112; 2. 深圳市慢性病防治中心, 深圳 518020)

**摘要:** 目的 从慢性乙型肝炎患者的临床、生物化学及影像学等临床常用的非创伤性指标中, 构建诊断肝纤维化的评分表模型。方法 374例临床诊断为慢性乙型肝炎患者, 行肝组织活检术, 常规检查血常规、生物化学、病毒载量、血清透明质酸(HA)、超声检查肝脏及脾脏厚径、年龄等, 根据各临床指标在肝组织病理分期的相对比值, 制定各变量的分值, 构建诊断肝纤维化的评分表模型, 用受试者工作特征曲线(ROC曲线)评价评分表模型的诊断预测能力。结果 建模组314例慢性乙型肝炎患者中, 由血小板计数、白蛋白/球蛋白(A/G)、脾厚、透明质酸(HA)、年龄5项指标构成判断肝纤维化的评分表模型(SZFibroS模型)。ROC曲线分析显示, SZFibroS  $\geq 5.4$ , 诊断  $\geq S_2$  的敏感性为78.2%, 特异性为67.7%, 受试者工作特征曲线下面积(AUC)为0.8153。60例验证组验证该模型的准确度为76.7%。结论 运用该非创伤性评分表模型评价慢性乙型肝炎的肝纤维化程度, 简单易记、可重复性好, 具有较高的敏感性及准确性, 可在一定程度上替代肝组织活检来监测慢性乙型肝炎肝纤维化的动态变化。

**关键词:** 纤维化; 诊断; 血清学试验; 超声学

## Assessment of noninvasive diagnosis model of fibrosis in chronic hepatitis B

AO Fei-jian<sup>1</sup>, HE Qing<sup>1</sup>, LV De-liang<sup>2</sup>, LI Zhi-yu<sup>1</sup>, LE Xiao-hua<sup>1</sup>, TANG Qi-yuan<sup>1</sup>, TANG Wei<sup>1</sup>, ZHANG Bin<sup>1</sup> (1. The Third People's Hospital of Shenzhen, Shenzhen 518112, China; 2. Shenzhen Center for Chronic Disease Control, Shenzhen 518020, China)

**Abstract: Objective** To develop a noninvasive diagnosis model of fibrosis based on clinical, serum markers and ultrasonography checking in chronic hepatitis B. **Methods** Liver biopsy were performed on 374 patients with chronic hepatitis B and staging of fibrosis were assessed. Common clinical indexes, serum markers and ultrasonography checking were detected to develop a diagnosis model of fibrosis. The model was assessed with ROC analysis. It was also applied to the validation group to test its accuracy. **Results** The model (SZFibroS model) to established fibrosis consisted of platelet count (PLT), albumin/globin (A/G), thickness of spleen, hyaluronic acid (HA) and age. ROC analysis showed that, if SZFibroS  $\geq 5.4$ , the sensitivity of discriminating  $\geq S_2$  was 78.2%, the specificity was 67.7%, and AUC for identifying  $\geq S_2$  was 0.8153. **Conclusions** The model for assessment of liver fibrosis was simple and repeatable. It could be applied to assist or substitute liver biopsy to detect dynamic changes of liver fibrosis with chronic hepatitis B.

**Key words:** Fibrosis; Diagnosis; Serologic tests; Ultrasonics

慢性乙型肝炎患者反复炎症活动可导致肝纤维化。肝纤维化是肝脏炎症进展为肝硬化的病理过程。一项684例慢性乙型肝炎患者的前瞻性研究

显示, 慢性乙型肝炎发展为肝硬化的年发生率为2.1%<sup>[1]</sup>。目前认为, 如果基础疾病或肝纤维化的基本环节能够得到有效的控制, 肝纤维化是可以逆转的。因此, 早期诊断肝纤维化并及时干预肝纤维化的进展, 具有积极意义。长期以来, 肝纤维化的诊断依赖于肝组织活检, 这种创伤性检查难

以反复进行。近几年来,为了解决无创性诊断问题,研究人员研发了血清学诊断指标、肝功能多项指标的组合模型、Fibroscan、MRI弹性测定等。本文主要探讨血清学指标组合模型的建立。目前国内外已建立的非创伤性肝纤维化诊断模型,普遍计算复杂,临床使用不够方便。本研究运用临床常用的血小板计数、白蛋白/球蛋白(A/G)、脾脏厚径、透明质酸(HA)、年龄等5项指标构建判断肝纤维化的评分表模型,以期临床提供简便、可靠的非创伤性肝纤维化诊断模型。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2007年1月至2011年10月深圳市第三人民医院(东湖医院)临床诊断为慢性乙型肝炎患者374例,其中男性299例,女性75例,年龄20~64岁,平均年龄35岁。疾病诊断符合我国《慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)》标准。

1.2 排除标准 合并丙型肝炎病毒、丁型肝炎病毒、人类免疫缺陷病毒等其他病毒感染,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、晚期肝硬化有失代偿表现及肝脏肿瘤者。合并与肝外纤维化相关的疾病如风湿病、系统性红斑狼疮、慢性阻塞性肺病、肾功能衰竭、糖尿病、肿瘤等;1周内进行过血液透析、腹膜透析、输血或应用血制品,服用影响凝血机制的药物等。

1.3 组织学检查 患者均进行肝组织活检,肝组织标本长1.0~2.2 cm,常规石蜡切片进行HE及嗜银染色,由两位病理医师进行阅片。按照2000年病毒性肝炎防治方案的标准将肝纤维化程度分为S<sub>0</sub>~S<sub>4</sub>期:S<sub>0</sub>为无纤维化;S<sub>1</sub>为汇管区纤维化扩大,局限窦周及小叶内纤维化;S<sub>2</sub>为汇管区周围纤维化,纤维间隔形成,小叶结构保留;S<sub>3</sub>为纤维间隔伴小叶结构紊乱,无肝硬化;S<sub>4</sub>为早期肝硬化。

1.4 血清学检查 患者临床、血液和生化指标均在行肝组织活检当天或前一天采集和记录。抽取患者空腹肘静脉血,检测血常规、白蛋白(ALB)、球蛋白(GLB)、总蛋白、总胆红素(TBil)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨

酸氨基转移酶(ALT)、碱性磷酸酶(ALP)、总胆汁酸、γ-谷氨酰转肽酶(GGT)、胆碱酯酶、总胆固醇、血小板(PLT)、凝血酶原时间、凝血酶原活动度、国际标准化比值、乙型肝炎病毒标志物、血清透明质酸(HA)、III型前胶原氨基端肽(PIIIP)、IV型胶原(CIV)、层粘连蛋白(LN)。肝功能测定采用美国Beckman全自动生化分析仪,HBV DNA定量测定采用深圳市匹基生物有限公司提供的荧光定量PCR检测试验,检测的灵敏度为 $5 \times 10^2$ 拷贝/ml,HA检测采用MAGLUMI 2000 Plus/化学发光法。

1.5 超声学检查 检查肝脏、脾脏、胆囊。记录肝表面(被膜)、肝边缘、肝实质回声、肝静脉平整度、胆囊壁回声等形态变化;测量肝包膜厚度、肝右叶最大斜径和前后径、肝左下叶角度、肝左叶上下径和前后径、门静脉内径(主干、左支矢状部)、肝静脉内径(左中右)、胆囊壁厚度、脾脏大小(长径、厚径)、脾门脾静脉内径。

1.6 统计学处理 用EpiData软件进行统计学分析,用受试者工作特征曲线(ROC曲线)评价评分系统模型的诊断预测能力,受试者工作特征曲线下面积(AUC)的计算和显著性检验,使用Stata 9.0进行计算。

## 2 结果

2.1 患者的基线特征 374慢性乙型肝炎患者中,入选建模组314例,其中HBeAg阳性者127例(40%),HBeAg阴性者187例(60%),共有109例HBV DNA不可检测,HBV DNA阳性病例的病毒载量为 $(6.23 \pm 1.72) \log_{10}$ 拷贝/ml,ALT $(63 \pm 69)$  U/L,AST $(41 \pm 35)$  U/L,肝组织病理分期S<sub>0</sub> 11例、S<sub>1</sub> 133例、S<sub>2</sub> 73例、S<sub>3</sub> 60例、S<sub>4</sub> 37例。由于肝硬化者大部分可通过超声诊断,故该课题主要是辨别S<sub>2</sub>以上者,以S<sub>0</sub>~S<sub>1</sub>为无肝纤维化组, $\geq S_2$ 组为肝纤维化组。其余60例作为验证组,该组年龄、性别及病理分布与建模组差异无统计学意义,具有可比性。

### 2.2 模型的构建

2.2.1 肝纤维化相关参数的筛选 本研究首先参考

CDS评分<sup>[2]</sup>、韩国ASPRI模型<sup>[3]</sup>、API评分<sup>[4]</sup>及我国张文胜等<sup>[5,6]</sup>的FibroIndex模型，与肝纤维化相关参数包括年龄、PLT、AST、ALT、ALB、GLB、GGT、ALP、HA、PIIIP、CIV、LN、INR、脾脏厚径等。结合本课题组已有的A/G比值、HA与肝纤维化的相关性研究<sup>[7]</sup>，筛选出包括血小板计数、A/G、脾厚、HA、年龄等5项参数构成判断肝纤维化的评分表模型（SZFibroS模型）。

2.2.2 5项参数单项诊断肝纤维化预测能力 5项指标单独预测肝脏纤维化的能力不高，AUC均 < 0.8，见表1。

2.2.3 构建评分表模型 根据血小板、A/G、脾厚、HA及年龄在不同肝纤维化分期中的比例，制定各变量的分值，构建SZFibroS模型，见表2。

2.2.4 SZFibroS模型的诊断价值 5个单项参数预测肝纤维化的预测能力不高，且AUC均 < 0.8，由5个参数组成的SZFibroS模型可提高预测肝纤维化的能力，AUC为0.8153，见图1。

2.2.5 SZFibroS模型对肝纤维化诊断的最佳临界值 列出SZFibroS模型中各评分分值对肝纤维化 ≥ S<sub>2</sub> 的敏感度（SEN）、特异度（SPE）、1-特异度（1-SPE）、阳性预测值（PPV）及阴性预测值（NPV），敏感度与特异度之和最大者，即ROC曲线中距Y轴顶点直线距离最近的一点，也就是诊

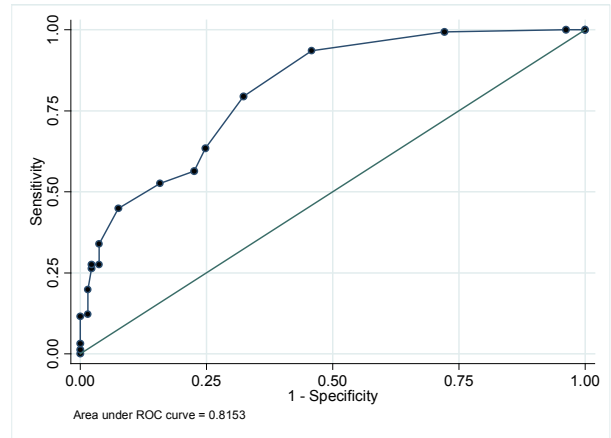


图 1 SZFibroS模型肝纤维化 ≥ S<sub>2</sub>的ROC曲线 (95%CI 0.7629, 0.8634)

断的最佳临界值。计算后得出评分5.4最为恰当，这时SEN为78.2%、SPE为67.7%、PPV为73.9%。当该模型评分 ≥ 5.8时，SPE为92.5%、PPV为87.3%、SEN为44.2%。SPE高达92.5%，误诊率极低，可认定该部分患者肝纤维化 ≥ S<sub>2</sub>，可给予治疗。

2.2.6 60例验证组验证SZFibroS模型的诊断预测能力 20例S<sub>1</sub>的评分为5.0~5.7，其中14例S<sub>1</sub> ≤ 5.4（70%）；20例S<sub>2</sub>的评分为5.2~6.2，其中14例S<sub>2</sub> ≥ 5.4（70%）；其余20例S<sub>3</sub>以上者评分为5.3~7.1，其中2例评分为5.3，10例评分 > 6.0，S<sub>3</sub> ≥ 5.4者18例（90%）。40例肝纤维化 ≥ S<sub>2</sub>患者中，评分 ≥ 5.4者32例。该模型在验证组诊断纤维化的准确度为76.7%（46/60）、SEN为80%、SPE

表 1 单项参数预测肝纤维化的AUC

	AUC	95%CI
血小板	0.6890	0.6311~0.7470
A/G	0.6006	0.5369~0.6643
脾厚	0.6677	0.6074~0.7279
HA	0.7318	0.6755~0.7882
年龄	0.5783	0.5171~0.6396

注：A/G：白蛋白/球蛋白；HA：透明质酸

表 2 SZFibroS模型

参数	分值		
	1	1.1	1.5
血小板 (× 10 <sup>9</sup> /L)	≥ 200	100~200	≤ 100
A/G	≥ 1.68	1.68~1.2	≤ 1.2
脾厚 (cm)	≤ 25	25~40	≥ 40
HA	≤ 80	80~210	≥ 210
年龄 (岁)	≤ 30	30~39	≥ 40

注：A/G：白蛋白/球蛋白；HA：透明质酸

为70%，与建模组相近，该部分患者应开始干预治疗，可避免进一步行肝组织活检。

### 3 讨论

慢性乙型肝炎治疗的总体目标是：最大限度地长期抑制或消除HBV，减轻肝细胞炎性坏死及肝纤维化，延缓和阻止疾病进展，减少和防止肝脏失代偿、肝硬化、HCC及其并发症的发生<sup>[8]</sup>。肝纤维化是肝细胞发生炎性坏死时，肝内纤维结缔组织的异常增生，是进展至肝硬化的病理过程。目前认为，肝星状细胞(HSC)的活化、细胞外基质(ECM)的合成与降解失衡导致ECM在细胞间质的过度沉积是肝纤维化发生的基本机制。慢性乙型肝炎的抗肝纤维化治疗包括两个方面：一是针对原发病的病因治疗，如抗病毒治疗等；二是针对肝纤维化本身的治疗，如抑制HSC的早期活化、增殖、收缩和胶原增生，促进HSC凋亡及促进胶原降解等。因此，动态监测肝纤维化的进程可为启动抗病毒治疗提供依据，而且可动态观察肝纤维化的转归。

长期以来，肝纤维化的诊断依赖于肝组织活检病理分期，部分肝组织活检伴有疼痛，甚至出现严重并发症，难以反反复活，一些患者不接受肝组织活检。因此，完全依赖肝组织活检动态监测肝纤维化变化具有局限性。

目前国内报道的肝纤维化非创伤性模型其中有北京张文胜等<sup>[5]</sup>建立的肝纤维化指数模型(FibroIndex)、广西蒋忠胜等<sup>[9]</sup>建立的非创伤性肝纤维化诊断模型(NDMF)等。国外报道的肝纤维化非创伤性诊断模型有FibroTest、Fibrometer、FibroSpect II、APRI、Forns Index、Fibrosis Probability Index(FPI)、PGA指数、CDS评分、API模型、韩国模型ASPRI、Hepascore模型、MP3模型、欧洲肝纤维化模型以及AAR指数(AST/ALT)<sup>[10-14]</sup>。国外报道的预测模型主要以慢性丙型肝炎和(或)酒精性肝病为研究对象，这与我国以慢性乙型肝炎为主的现状存在差异，而我国报道的模型普遍计算复杂，不方便临床使用。

近年利用瞬时弹性成像技术测量肝脏硬度(liver stiffness measurement, LSM)来评估肝纤维化的程度为临床提供了新的手段。其中法国Echosens公司研制的瞬时弹性成像系统被称为Fibroscan。应用Fibroscan可以避免62%~58%的患者行肝组织活检<sup>[15,16]</sup>。Fibroscan对肝硬度测量的稳定性很高，在肥胖和女性人群中会降低测量的成功率。Fibroscan诊断重度肝纤维化和肝硬化的准确性与年龄和体重指数呈负相关。对处于急性期肝损伤的患者也不适合测量瞬时弹性来诊断肝硬化或者肝纤维化。除炎症外，研究还表明肝外胆汁淤积同样也会影响LSM。目前，我国大部分医院尚未普及Fibroscan，故该技术的广泛使用难以实施。

慢性乙型肝炎患者肝纤维化与A/G比值密切相关<sup>[7]</sup>，与患者Kupffer细胞功能减退、门体静脉分流、不能清除肠源性抗原物质有关，造成对肝外淋巴组织的慢性抗原刺激，从而产生更多的抗体分子，继而出现高球蛋白血症，A/G比值下降。HA是一种糖胺多糖，由HSC合成后经血循环到达肝血窦内皮细胞降解。肝脏受损时HA合成增多，降解减少，血清HA水平增高，反映肝纤维化程度较高<sup>[7]</sup>。乙型肝炎病毒可影响机体的骨髓造血功能和免疫功能，导致血小板下降；慢性肝炎可致充血性脾大及外周血中一种或多种血细胞减少。杨秋连等<sup>[17]</sup>报道血小板计数随肝纤维化程度加重而下降，两者的相关系数为-0.838。虽然多种单项指标与肝纤维化相关性良好，但本研究显示PLT、A/G、脾厚、HA及年龄5项指标单独预测肝纤维化的能力并不高，AUC分别为0.6890、0.6006、0.6677、0.7318和0.5383。HA是单项指标中反映肝纤维化最具价值的，且AUC最高。本课题组利用临床常用的生化、影像学指标，建立一个包含PLT、A/G、脾厚、HA及年龄5项参数组成的评分表。综合5个参数后的SZFibroS模型，诊断肝纤维化 $\geq S_2$ 的AUC可提高至0.8153。通过列出SZFibroS模型中各评分分值对诊断肝纤维化 $\geq S_2$ 的敏感度(SEN)和特异度(SPE)，寻找敏感度与特异

度之和最大者,该值是ROC曲线中距Y轴顶点直线距离最近的一点,为诊断模型的最佳诊断分值。SZFibroS模型评分 $\geq 5.4$ 时,敏感度与特异度之和最大,其诊断肝纤维化 $\geq S_2$ 的SEN为78.2%、SPE为67.7%、PPV为73.9%,其显示出较好的诊断价值。当该模型评分 $\geq 5.8$ 时,SPE为92.5%,PPV为87.3%。SPE越高,则假阳性的病例越少,误诊率越低;PPV越高,提示采用该模型诊断为肝纤维化 $\geq S_2$ 病例中,应用金标准(肝组织活检)诊断为 $\geq S_2$ 的比例也高。故SZFibroS模型评分 $\geq 5.8$ ,可认定该部分患者肝纤维化 $\geq S_2$ ,应予以积极治疗。将该模型用于60例验证组,40例肝纤维化 $\geq S_2$ 的患者中有32例评分 $\geq 5.4$ ,20例肝纤维化 $\leq S_1$ 的患者中有14例评分 $\leq 5.4$ ,准确度为76.6%、SEN为80%、SPE为70%,其结果与建模组相近,超过2/3的患者可避免肝组织活检,应早期干预治疗,同时可动态监测评分来评估肝纤维化的变化。

虽然,该模型的AUC仅为0.8153,诊断能力并非所有模型中最高的,可能与样本量不够大及分值的制定科学性有关。但该模型简单、方便,在临床有一定的适用性,故应提高该模型的诊断能力,目前仍在进一步研究中。

#### 参考文献

- [1] Liaw YF, Tai DL, Chu CW, et al. The development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: a prospective study[J]. *Hepatology*,1998,8:493-496.
- [2] Gordon A, Bailey MJ, Gibson PR, et al. Comprehensive clinical assessment improves the accuracy of predicting cirrhosis in chronic hepatitis C[J]. *J Gastroenterol Hepatol*,2005,20:825-832.
- [3] Kim BK, Kim SA, Park YN, et al. Noninvasive models to predict liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis B[J]. *Liver Int*,2007,27:969-976.
- [4] Maro Y, Basharo D, Kenet G, et al. Noninvasive biomarkers of liver fibrosis in haemophilia patients with hepatitis C: Can you avoid liver biopsy[J]? *Haemophilia*,2006,12:372-379.
- [5] 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.
- [6] 张文胜, 王宝恩, 贾继东, 等. 超声综合评估系统诊断慢性乙型肝炎肝纤维化[J]. *中华肝脏病杂志*,2007,15:249-253.
- [7] 敖飞健, 戴炜, 乐晓华. 慢乙肝患者血清透明质酸水平变化及A/G比值的意义[J]. *医学文选*,2002,21:638-639.
- [8] 中华医学会肝病学会、中华医学会感染病分会. 慢性乙型肝炎防治指南[J]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2011,3:40-56.
- [9] 蒋忠胜, 温小凤, 陈念, 等. 慢性肝脏疾病肝纤维化非创伤性诊断模型的研究[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*,2009,23:531-534.
- [10] Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R, et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study[J]. *Gastroenterology*, 2004,127:1704-1713.
- [11] Imbert-Bismut F, Ratziu 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.
- [12] Fornis X, Ampurdanes S, Lovet JM, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model[J]. *Hepatology*,2002,36:986-992.
- [13] Wai CT, Greenon JK, Fontana RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C[J]. *Hepatology*,2003,38:518-526.
- [14] Sud A, Hui JM, Farrell GC, et al. Improved prediction of fibrosis in chronic hepatitis C using measures of insulin resistance in a probability index[J]. *Hepatology*,2004,39:1239-1247.
- [15] 杨爱婷, 白艳锋, 尤红. Fibroscan对乙型肝炎肝纤维化诊断的研究进展[J]. *实用肝脏病杂志*,2009,12:142-143.
- [16] Chan HL, Wong GL, Choi PC, et al. Alanine aminotransferase-based algorithms of liver stiffness measurement by transient elastography (Fibroscan) for liver fibrosis in chronic hepatitis B[J]. *J Viral Hepat*,2009,16:36-44.
- [17] 杨秋连, 刘军. 慢性肝炎患者血小板参数与肝细胞纤维化程度的相关性[J]. *实用预防医学*,2011,18:1779-1780.

收稿日期: 2012-07-16