

## 白蛋白和Ⅳ型胶原及脾长径评分系统对慢性乙型肝炎肝纤维化分期的诊断意义

黄湛镰 彭亮 郑玉宝 高志良 崇雨田 赵志新

**【摘要】 目的** 从常用的非创伤性指标中筛选出与肝纤维化分期相关的指标,并进一步建立评分系统用于慢性乙型肝炎肝纤维化的诊断。**方法** 收集 208 例慢性乙型肝炎患者的 33 项非创伤性指标值,分析这些指标与纤维化分期的关系,筛选与肝纤维化分期相关的指标,继续用 Bayes 逐步判别并分析筛选出具有判别作用的指标,从中选取代表性较强的指标以建立评分系统用于肝纤维化分期的诊断,并验证此评分系统的敏感性及特异性。**结果** 通过相关分析,共筛选出 20 项与肝纤维化分期相关的指标,继续用 Bayes 逐步判别分析并筛选出白蛋白、Ⅳ型胶原及脾长径建立评分系统,取总分 4 分为诊断截断值,以该评分系统区分 S0 ~ 2 及 S3 ~ 4 纤维化的符合率为 70.9%,诊断 S3 ~ 4 纤维化组的灵敏度和特异度分别为 69.7% 和 71.7%。**结论** 白蛋白、Ⅳ型胶原及脾长径 3 项指标组成的评分系统可以较好地地区分 S1 ~ 2 及 S3 ~ 4 肝纤维化,符合率为 70.9%。

**【关键词】** 肝炎,乙型,慢性;肝纤维化;非创伤性指标;评分系统

**Scoring system composed of albumin, collagen Ⅳ and longitudinal diameter of spleen for diagnosis of liver fibrosis in hepatitis B patients** HUANG Zhan-lian, PENG Liang, ZHENG Yu-bao, GAO Zhi-liang, CHONG Yu-tian, ZHAO Zhi-xin. Department of Infectious Diseases, the Third Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China

Corresponding author: ZHAO Zhi-xin, Email: zxzhao@21cn.com

**【Abstract】 Objective** To screen the noninvasive indexes correlated to liver fibrosis and establish scoring system for the diagnosis of liver fibrosis in hepatitis B patients. **Methods** Data of 33 noninvasive indexes in 208 hepatitis B patients were collected and indexes correlated to liver fibrosis were screened out. Then stepwise discriminant analysis was applied to screen out the indexes useful for the diagnosis of liver fibrosis. A scoring system composed of indexes screened out by stepwise discriminant analysis was established for the diagnosis of live fibrosis. **Results** Twenty indexes

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2011.04.005

基金项目:中山大学 5010 计划资助项目(2007029);广东省艾滋病、病毒性肝炎社区综合防治研究资助项目(2009ZX1001-018)

作者单位:510630 广州,中山大学附属第三医院感染科

通讯作者:赵志新, Email:zxzhao@21cn.com

correlated to liver fibrosis were screened out. A scoring system composed of albumin, collagen IV and longitudinal diameter of spleen was established. The diagnostic coincidence rate for distinguishing S0-2 and S3-4 patients with liver fibrosis through this scoring system was 70.9%. The sensitivity and specificity for diagnosis of S3-4 fibrosis were 69.7% and 71.7%, respectively. **Conclusions** The scoring system consisted of albumin, collagen IV and longitudinal diameter of spleen provides a more simpler method to distinguish S1-2 and S3-4 patients with liver fibrosis. The diagnostic coincidence rate for distinguishing S0-2 and S3-4 patients with liver fibrosis through this scoring system is 70.9%.

**【Key words】** Hepatitis B, chronic; Liver fibrosis; Noninvasive indexes; Scoring system

慢性乙型肝炎的炎症活动往往伴随肝纤维化的发生,部分患者会进展为肝硬化甚至肝细胞癌,影响长期预后。肝纤维化程度的评价在慢性乙型肝炎治疗中有着十分重要的意义,对于纤维化程度较高的患者应积极进行抗病毒治疗,以阻止其向肝硬化进展<sup>[1,2]</sup>。目前诊断肝纤维化的金标准仍然是病理学检查,近年肝脏瞬时弹性成像(Fibroscan)越来越受到重视<sup>[3,4]</sup>。但肝组织活检术为有创性检查,难以普遍开展,又因设备较贵,只有少数医院可以检查,所以简单易行的非创伤性指标在临床上仍然有着广泛应用。但既往研究表明,任何一项非创伤性指标都不能很好的诊断肝纤维化程度<sup>[5]</sup>,因此,从现有的血清学指标中筛选出与肝纤维化相关性较好的指标,并建立简单的评分系统有着重要临床意义。

## 资料与方法

### 一、研究对象

本研究为回顾性研究,收集 208 例 2004 ~ 2008 年在本院住院行肝组织活检术的慢性乙型肝炎患者临床资料。入选病例符合 2000 年《病毒性肝炎防治方案》中慢性乙型肝炎诊断标准<sup>[6]</sup>。入选病例排除标准: B 超提示肝硬化;合并其他肝炎病毒感染;合并 HIV 感染;合并酒精性肝病、药物性肝病、自身免疫性肝病等可引起肝功能异常的情况。

### 二、观察指标

收集入选病例入院后第 1 次的候选非创伤性指标值,候选指标共 33 项,包括血常规指标:红细胞(RBC)、白细胞(WBC)及血小板(PLT);血清生化指标及一般肝功能指标:凝血酶原时间(PT)、 $\gamma$  谷氨酰转移酶(GGT)、载脂蛋白 A1(ApoA1)、PGA 指数(PGA)、碱性磷酸酶(ALP)、白蛋白(ALB)、球蛋白(GLB)、白蛋白与球蛋白比值(A/G)、总胆红素(TBil)、直接胆红素(DBil)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶与丙氨酸氨基转移酶比值(AST/ALT)、甲胎蛋白(AFP)、甘油三酯(TG)、胆固醇(CHOL)、总胆汁酸(TBA)及胆碱酯酶(CHE)、凝血酶原时间(PT)及甲胎蛋白(AFP);血清肝

纤维化标志物指标:Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、Ⅳ型胶原(CⅣ)、透明质酸(HA)及层黏蛋白(LN);超声指标:肝实质回声( $L_E$ )、肝脏包膜( $L_{sur}$ )、胆囊壁厚度( $GB_T$ )、脾静脉管径( $SPV_D$ )、门静脉管径( $PV_D$ )、脾脏长径( $SP_L$ )、脾脏厚度( $SP_T$ )及肝右叶最大斜径( $RL_{OD}$ )。

### 三、方法

血常规由中山大学附属第三医院检验科自动检测仪完成。凝血酶原时间(PT)及甲胎蛋白(AFP)由本院检验科专业人员检测,其余生化指标由全自动生化仪完成。PGA指数由PT、GGT及ApoA1三者组成,评分标准见参考文献<sup>[7]</sup>,PT、GGT及ApoA1三者的原测值与PGA指数均独立地进入统计分析。

血清肝纤维化标志物指标:Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、Ⅳ型胶原(CⅣ)、透明质酸(HA)及层黏蛋白(LN)均采用放射免疫法,由实验室专业人员按操作说明进行检测,正常值范围分别为HA( $57 \pm 27$  ng/L),PCⅢ( $< 120$   $\mu$ g/L),CⅣ( $38.22 \pm 11.88$   $\mu$ g/L)和LN( $< 102$   $\mu$ g/L)。

超声指标由B超专业人员检测,其中肝脏包膜、肝实质回声采用等级评分。肝脏包膜平滑者为1,不平滑者为2,呈锯齿状或结节状者为3。肝实质回声根据回声分布、强弱、粗细、密集程度等情况分为不同程度,回声分布均匀,呈细小点状弱回声者为1,密集细点状回声,分布均匀者为2,回声增粗呈粗点状,回声增强,但分布均匀者为3,回声增粗呈短条状,回声增强,且分布不均匀者为4,回声增强,分布明显不均匀,呈结节状或斑片状者为5。

### 四、肝纤维化病理学诊断

肝组织活检术由有经验的临床医师进行,在超声导向及监视下采用可调式活检枪取材,肝组织标本长度约为1.0~2.0 cm。肝组织标本由甲醛固定,石蜡包埋,切片厚约5  $\mu$ m,常规行HE染色和网织纤维染色。由有经验的病理学医师按照2000年《病毒性肝炎防治方案》中的肝组织病理诊断标准对肝组织炎症分级及纤维化分期作出诊断。

### 五、统计学处理

对计量资料行正态分布检验,对正态分布的计量资料指标,以纤维化分期(S)进行单因素方差分析,对非正态分布计量资料及等级资料采用非参数统计中的秩和检验进行分析。采用Spearman等级相关等统计学方法分析33项非创伤性指标与病理学纤维化分期的关系,从中筛选出与肝纤维化程度相关的指标,去除方差分析及秩和检验中无统计学意义的指标,然后用Bayes逐步判别分析筛选出具有判别作用的指标,从中选取代表性较大的指标建立评分系统,并验证此评分系统的敏感性及其特异性。

## 结 果

### 一、入选病例一般资料

根据诊断标准和排除标准,共有208例慢性乙型肝炎患者入选,其中男性198例,女性10例,年龄14~54岁,平均30岁。其中90.1%患者的总胆红素 $<$

50  $\mu\text{mol/L}$ , 90.0% 患者的凝血酶原时间 < 16 秒, 入选病例病理诊断结果见表 1。

表 1 入选病例病理诊断结果

炎症		纤维化	
炎症分级(G)	例数	纤维化分期(S)	例数
0	0	0	3
1	22	1	44
2	79	2	77
3	95	3	45
4	12	4	39
合计	208	合计	208

## 二、筛选与肝纤维分期相关的指标

以方差分析、秩和检验及 Spearman 等级相关等统计学方法分析 33 项非创伤性指标与病理学纤维化分期的关系, 从中共筛选出 20 项与肝纤维化分期相关的指标, 按相关系数由大到小排列分别为: 透明质酸(HA)、白蛋白(ALB)、直接胆红素(DBil)、甲胎蛋白(AFP)、PGA 指数(PGA)、血小板(PLT)、总胆红素(TBil)、胆汁酸(TBA)、IV 型胶原(CIV)、III 型前胶原(PC III)、载脂蛋白 A1(ApoA1)、碱性磷酸酶(ALP)、胆囊壁厚度( $\text{GB}_T$ )、 $\gamma$  谷氨酰转移酶(GGT)、脾脏长径( $\text{SP}_L$ )、红细胞(RBC)、层黏蛋白(LN)、天门冬氨酸氨基转移酶与丙氨酸氨基转移酶(AST/ALT)、凝血酶原时间(PT)及脾静脉管径( $\text{SPV}_D$ ), 见表 2。

表 2 与肝纤维化分期相关的指标

检测指标	与 S 的相关性		与 G 的相关性	
	r	P	r	P
HA	0.456	< 0.001	0.377	< 0.001
ALB	-0.447	< 0.001	-0.361	< 0.001
DBil	0.418	< 0.001	0.277	< 0.001
AFP	0.416	< 0.001	0.462	< 0.001
PGA	0.413	< 0.001	0.475	< 0.001
PLT	-0.382	< 0.001	-0.288	< 0.001
TBil	0.368	< 0.001	0.23	0.001
TBA	0.363	< 0.001	0.408	< 0.001
CIV	0.35	< 0.001	0.28	< 0.001
PC III	0.326	< 0.001	0.317	< 0.001
ApoA1	-0.315	< 0.001	-0.256	< 0.001
ALP	0.312	< 0.001	0.308	< 0.001
$\text{GB}_T$	0.308	< 0.001	0.287	< 0.001
GGT	0.3	< 0.001	0.397	< 0.001
$\text{SP}_L$	0.3	< 0.001	0.151	0.032
RBC	-0.3	< 0.001	-0.146	0.035
LN	0.276	0.001	0.184	0.032
AST/ALT	0.272	< 0.001	0.139	0.051
PT	0.269	< 0.001	0.257	< 0.001
$\text{SPV}_D$	0.255	< 0.001	0.136	0.053

注: S: 纤维化分期; G: 炎症分级

### 三、Bayes 逐步判别分析对不同纤维化分组的区分

合并相邻的纤维化分期后行 Bayes 逐步判别分析,以探讨非创伤性指标对不同纤维化分组的判别符合率。结果提示,逐步判别分析对 S0 ~ 1 及 S2 ~ 4 组肝纤维化的判别符合率为 67.0%,入选指标只有 PGA 指数;对非肝硬化(S0 ~ 3)及早期肝硬化(S4)两组的判别符合率为 80.8%,入选指标有 PGA、CIV、SP<sub>L</sub> 及 AST/ALT 4 项;对 S0 ~ 2 及 S3 ~ 4 两组肝纤维化的判别符合率为 83.4%,其中诊断 S3 ~ 4 纤维化组的灵敏度为 73.6%,特异度为 91.2%,入选的独立判别指标有 ALB、PC III、CIV、RBC、AFP、TBA、AST/ALT 及 SP<sub>L</sub> 8 项(表 3)。

表 3 Bayes 逐步判别分析对不同纤维化分组的区分

分组	判别符合率	入选指标
S0 ~ 1 及 S2 ~ 4	67.0%	PGA
S0 ~ 3 及 S4	80.8%	PGA、CIV、SP <sub>L</sub> 及 AST/ALT
S0 ~ 2 及 S3 ~ 4	83.4%	ALB、PC III、CIV、RBC、AFP、TBA、AST/ALT 及 SP <sub>L</sub>

### 四、建立简易评分系统诊断 S0 ~ 2 及 S3 ~ 4 肝纤维化

从逐步判别分析得到的联合 ALB、PC III、CIV、RBC、AFP、TBA、AST/ALT 及 SP<sub>L</sub> 8 项指标中选取一般肝功能指标:白蛋白(ALB)、肝纤维化指标:IV 型胶原(CIV)及超声指标:脾脏长径(SP<sub>L</sub>)建立评分系统。在此评分系统中 ALB、CIV 及 SP<sub>L</sub> 分别评分,分数由 0 ~ 3 分。ALB 取正常值下限(40 g/L)增加 10% 为 0 分的分界线,取正常值下限(40 g/L)减少 10% 为 3 分的分界线。SP<sub>L</sub> 取正常值上限(110 mm)减少 10% 为 0 分的分界线,取正常值上限(110 mm)增加 10% 为 3 分的分界线。CIV 取正常值上限(50 μg/L)为 0 分的分界线,取 200 μg/L 为 3 分的分界线。具体评分标准见表 4,总分为三项得分之和。取总分 4 分为诊断截断值,该评分系统区分 S0 ~ 2 及 S3 ~ 4 两组纤维化的符合率为 70.9%,诊断 S3 ~ 4 纤维化组的灵敏度和特异度分别为 69.7% 和 71.7%。

表 4 评分系统评分标准

分数	ALB(g/L)	CIV(μg/L)	SP <sub>L</sub> (mm)
0	≥ 45	< 50	< 100
1	40 ~ 45	50 ~ 100	100 ~ 110
2	35 ~ 40	100 ~ 200	110 ~ 120
3	< 35	≥ 200	≥ 120

注:1 分及 2 分的评分标准包括下限值,不包括上限值

## 讨 论

目前诊断肝纤维化最可靠的方法仍然是肝组织活检<sup>[5]</sup>,但其为创伤性手段,不易被患者所接受,因此简单易行的非创伤性指标在临床上有着广泛的应用。血清学及影像学方法是诊断肝纤维化的主要非创伤性手段,但目前尚无一项非创伤

性指标可以准确诊断肝纤维化<sup>[5]</sup>。要提高非创伤性指标对肝纤维化诊断的准确性应主要集中在两方面,一是寻找灵敏度、特异度更高的指标,二是联合非创伤性指标从多方面反映肝纤维化水平,目前有不少评价模型用于肝纤维化的诊断<sup>[8-10]</sup>,但仍然存在诊断率低、计算复杂等缺点。本研究主要就联合非创伤性指标诊断肝纤维化进行了探讨,并尝试建立简单的评分系统,以增加临床实用性。为了使结果方便临床应用,特别是基层医院,本研究所选用的指标均为临床常用,实验室检测比较成熟、稳定的指标。

本研究筛选了临床上常用的 33 项非创伤性指标,发现非创伤性指标与肝纤维化分期的相关性均不高,相关系数最大的指标(透明质酸)的相关系数仅为 0.456,提示单一非创伤性指标不能很好地诊断肝纤维化,与既往研究结果一致<sup>[11]</sup>。联合非创伤性指标是提高其诊断肝纤维化符合率的手段之一,联合的指标越多,诊断符合率可能越高,但判别函数复杂,临床上难以应用。为筛选出对肝纤维化分期的有用指标,本研究采用 Bayes 逐步判别的统计学方法,对 20 项与肝纤维化分期相关的指标进行进一步筛选。考虑非创伤性指标难以将 S1、S2、S3 及 S4 四期肝纤维化区分开来,故本研究合并相邻的纤维化分期后再进行判别分析,以提高判别符合率。结果显示联合指标对 S0~2 及 S3~4 肝纤维化的判别符合率最高,为 83.4%,诊断灵敏度为 73.6%,特异度为 91.2%。S0~2 代表程度较轻的纤维化,S3~4 代表程度较重的纤维化及早期肝硬化,临床上区分这两部分患者有重要意义。对于肝纤维程度为 S3~4 的患者,应该积极进行抗病毒治疗,以阻止其向肝硬化进展。

从逐步判别分析得到的联合 ALB、PCⅢ、CⅣ、RBC、AFP、TBA、AST/ALT 及 SP<sub>L</sub> 8 项指标的判别函数对 S0~2 及 S3~4 两组肝纤维化的判别符合率最高,但所用指标较多,判别函数的计算也比较烦琐。为更简便地判别 S0~2 及 S3~4 肝纤维化,遂从逐步判别分析筛选出的指标中选取肝纤维化指标:Ⅳ型胶原(CⅣ)、肝功能一般指标:白蛋白(ALB)及超声指标:脾脏长径(SP<sub>L</sub>)建立评分系统。在文献中报道的诊断肝纤维化的非创伤性指标中,以反映细胞外基质(ECM)成份合成增多的指标研究最多,临床应用最广<sup>[5]</sup>。本研究中,HA、CⅣ及 PCⅢ与肝纤维化程度均有较好的相关性,HA 虽然相关性最高,但在判别分析中未能入选,故选取相关系数次之的 CⅣ作为代表。在一般肝功能指标中,既有反映蛋白质代谢的指标(ALB、ApoA1)入选,亦有反映肝脏排泄功能及肝脏炎症的指标入选,其中以白蛋白的相关系数最高( $r = -0.447$ ),提示随着肝纤维化程度的加重,肝脏合成功能下降,而白蛋白的合成可能最先受到影响,故选取白蛋白作为肝功能指标的代表。病毒性肝炎中脾脏继发性增大主要与门脉压升高有关,而肝纤维化程度则是影响门脉压力的主要因素,肝纤维化时大量纤维组织增生,造成肝内血循环的紊乱,肝内门静脉、肝静脉和肝动脉之间失去正常关系,并互相出现交通吻合支,这些严重的肝血循环障碍,是形成门静脉高压的病理基础。判别分析中脾长径为入选指标,故选取其作为超声指标。红细胞(RBC)及甲胎蛋白(AFP)亦在判别

分析中入选,但红细胞的影响因素较多,许多血液系统疾病均可影响其数值,甲胎蛋白与肝细胞癌及肝细胞再生有关,故不选取此两项进入评分系统。

本评分系统计分简单,3项指标分别评分,分数值为0~3分,总分为3项得分之和,取总分4分为诊断截断值,该评分系统区分S0~2及S3~4纤维化的符合率为70.9%。此评分系统诊断S1~2及S3~4肝纤维化的符合率虽然较联合ALB、PCⅢ、CⅣ、RBC、AFP、TBA、AST/ALT及SP<sub>L</sub> 8项指标的判别函数低,但所用指标由8项减少至3项,所用的计分方法也较判别函数简便,3项指标均较常用,即使基层医院也可以应用。此评分系统亦可作为肝组织活检术的筛选工具,总分较高的患者提示肝纤维化程度较重,应优先进行肝组织活检术,尽快明确病理学诊断,为抗病毒治疗提供依据。Ⅳ型胶原(CⅣ)、白蛋白(ALB)及脾脏长径(SP<sub>L</sub>)均为临床常用指标,患者容易接受重复检查,对这3项组成的评分系统分数的动态观察,有助于临床上动态观察患者纤维化的动态变化。

### 参 考 文 献

- 1 European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol*, 2009, 50(2):227-242.
- 2 Lok ASF, McMahon BJ. AASLD Practice Guidelines: chronic hepatitis B; update 2009. *Hepatology*, 2009, 50(3):661-662.
- 3 Stebbing J, Farouk L, Panos G, et al. A meta-analysis of transient elastography for the detection of hepatic fibrosis. *J Clin Gastroenterol*, 2010, 44(3):214-219.
- 4 Sporea I, Sirli R, Deleanu A, et al. Liver stiffness measurement by transient elastography in clinical practice. *J Gastrointest Liver Dis*, 2008, 17(4):395-399.
- 5 徐铭益, 陆伦根. 肝纤维化诊断措施的评价. *中华肝脏病杂志*, 2010, 18(8):571-573.
- 6 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案. *中华传染病杂志*, 2001, 19(1):56-62.
- 7 Poynard T, Aubert A, Bedossa P, et al. A simple biological index for detection of alcoholic liver disease in drinkers. *Gastroenterology*, 1991, 101(6):1757-1758.
- 8 Zeng MD, Lu LG, Mao YM, et al. Prediction of significant fibrosis in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B by a non-invasive model. *Hepatology*, 2005, 42(6):1437-1445.
- 9 Poynard T, Morra R, Halfon P, et al. Meta-analyses of FibroTest diagnostic value in chronic liver disease. *BMC Gastroenterol*, 2007, 15(7):40.
- 10 Adler M, Gulbis B, Momno C, et al. The predictive value of FIB-4 versus FibroTest, APRI, HbroIndex and Foms index to non-invasively estimate fibrosis in hepatitis C and nonhepatitis C liver diseases. *Hepatology*, 2008, 47(2):762-763.
- 11 刘丹阳, 杨方, 魏倪, 等. 慢性乙型肝炎患者肝组织学纤维化分期与血清肝纤维化相关指标的关系. *中华传染病杂志*, 2009, 27(4):234-237.

(收稿日期:2011-04-18)

(本文编辑:孙荣华)

黄湛镡, 彭亮, 郑玉宝, 等. 白蛋白和Ⅳ型胶原及脾长径评分系统对慢性乙型肝炎肝纤维化分期的诊断意义[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志:电子版*, 2011, 5(4):423-429.