

## · 综述 ·

## 慢性乙型病毒性肝炎肝纤维化无创性血清诊断指标研究进展

金彩婷 郭利伟 梁伟峰

【摘要】我国乙型肝炎病毒（HBV）感染相关的肝硬化和肝细胞肝癌是引起肝病患者死亡的主要原因。有效的抗病毒治疗能够延缓患者肝纤维化的进展，肝纤维化分期对治疗方案的制定至关重要。肝组织活检仍是诊断肝纤维化的金标准，但其为有创性操作，应用受限。用可靠的无创性血清标志物来评估肝纤维化程度能降低肝组织活检的需求，本文就无创性血清标志物作一综述。

【关键词】病毒性肝炎，乙型，慢性；肝纤维化；无创性；血清标志物

**Research progress on non-invasive serum markers for liver fibrosis assessment in patients with chronic hepatitis B** Jin Caiting, Guo Liwei, Liang Weifeng. State Key Laboratory for Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases; Collaborative Innovation Center for Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases; The First Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310000, China  
Corresponding author: Liang Weifeng, Email: dr.liangwf@163.com

【Abstract】Hepatitis B virus infection associated cirrhosis and hepatocellular carcinoma are the major causes of mortality in Chinese patients with liver diseases. Effective antiviral therapy can delay the progression of fibrosis. It is crucial to stage liver fibrosis for making therapeutic decisions. Although liver biopsy remains the gold standard for assessment of fibrosis, it is invasive and limited in application. Using reliable non-invasive serum markers to evaluate liver fibrosis could reduce the need of liver biopsy. This review focuses on non-invasive serum markers for assessment of liver fibrosis.

【Keywords】Chronic hepatitis B; Liver fibrosis; Non-invasive; Serum marker

乙型肝炎病毒（hepatitis B virus, HBV）感染是全球性公共卫生问题之一。世界范围内慢性HBV感染人口约为2.4亿，流行情况因地区不同而异，其中以非洲和亚洲最为严峻<sup>[1]</sup>。病毒感染后，宿主T细胞免疫应答在清除HBV过程中发挥重要作用，同时也是引起肝细胞损伤的重要机制<sup>[2]</sup>。反复的炎症损伤和修复可导致肝纤维化、肝硬化甚至肝细胞肝癌。因此早期诊断肝纤维化及肝硬化对指导抗病毒治疗、控制患者病情进展甚至降低治疗成本均有重要意义。临床上常结合血清丙氨酸氨基转移酶（alanine aminotransferase, ALT）和天门冬氨酸氨基转移酶（aspartate aminotransferase, AST）水平来反映肝细胞损伤的严重程度，然而明显的肝纤维化（Metavir分期 $\geq$  F2）在ALT持续正常或1~2倍正常值上限（upper limit of normal, ULN）之间的慢性乙型病毒性肝炎（chronic hepatitis B, CHB）患者中并不少见<sup>[3]</sup>。目前肝组织活检仍是评估肝纤维化程度的金标准。但肝组织活检因其创伤性、费用高等原因，临床应用受到限制。近些年国内外在CHB肝纤维化

无创性诊断方面取得了新的进展，本文对其中无创性血清诊断指标作一综述。

### 一、无创性血清诊断指标

1. APRI评分和FIB-4指数：APRI评分（AST to platelet ratio index, APRI）和FIB-4指数（fibrosis index based on the four factors, FIB-4）最初用于研究慢性丙型肝炎（hepatitis C virus, CHC）引发的明显肝纤维化， $APRI = (AST/ULN) \times 100 / \text{血小板 (platelet, PLT)} (10^9/L)^{[4]}$ ， $FIB-4 = \text{年龄} \times AST (IU/L) / (PLT (10^9/L) \times ALT (IU/L))^{[5]}$ 。两者用于评估CHB肝纤维化的准确性一直存在争议，Meta分析显示，APRI和FIB-4在诊断慢性HBV感染相关肝纤维化中具有中度的灵敏度和准确性<sup>[6]</sup>。两者预测肝纤维化分期的准确性在ALT $< 40$  U/L者中更高<sup>[7]</sup>。WHO推荐对于不能接受肝组织活检的CHB患者，APRI $> 2$ 分为肝硬化，而FIB-4不能用来诊断肝硬化<sup>[8]</sup>。Kim等<sup>[9]</sup>研究结果显示根据肝组织活检Ishak评分，139例肝硬化（Ishak 5-6）患者中有81%的APRI $\leq 2$ 分，195例进展期肝纤维化（Ishak 4-6）患者中89% FIB-4 $\leq 3.25$ 。因此，APRI和FIB-4是否同样适用于CHB患者肝纤维化分期及影响评估准确性的因素，需要进一步的研究。总体而言，两种评估方法所涉及的血清标志物少，仅包括ALT、AST和PLT，常规检测价格便宜、结果获取快且使用方便、可重复评估，现

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2018.01.003

作者单位：310000 杭州市，浙江大学医学院附属第一医院传染病诊治国家重点实验室，感染性疾病诊治协同创新中心

通信作者：梁伟峰，Email: dr.Liangwf@163.com

临床上最为常用。

2. AAR: 天门冬氨酸氨基转移酶和丙氨酸氨基转移酶比值 (AST/ALT ratio, AAR) 在临床上常用于评估肝功能损伤的严重程度与病因。早期文献中表明CHB无肝硬化者AAR均数为0.59, 肝硬化者为1.02<sup>[10]</sup>。在非酒精性脂肪性肝病患者中, AAR < 0.8具有较高的排除进展期肝纤维化的诊断价值, 受试者工作特征曲线下面积 (areas under the receiver operating characteristic curve, AUROC) 为0.83, 阴性预测值为93%。同时FIB-4的AUROC为0.86, 截断值取1.30时阴性预测值为95%, 与AAR相当, 可明显减少肝组织活检的需求<sup>[11]</sup>。然而, 近期对1 543例CHB患者 (部分已接受抗病毒治疗) 的研究显示: AAR预测明显肝纤维化、严重肝纤维化和肝硬化的调整后AUROC分别为0.498、0.548和0.573, 阴性预测值分别为18.2%、58.0%和85.6%, 均低于APRI和FIB-4<sup>[7]</sup>。Eminler等<sup>[12]</sup>研究认为AAR无益于CHB和CHC肝纤维化分期。因此, AAR在诊断CHB肝纤维化中的应用价值可能十分有限。

3. 铜蓝蛋白和CG模型: 慢性HBV感染后, 被HBx蛋白、细胞色素p450等激活的氧化应激在肝细胞损伤、肝纤维化及肝细胞肝癌的发生发展中起到重要作用<sup>[13]</sup>。血浆铜蓝蛋白 (ceruloplasmin, CP) 主要来自于肝脏, 具有亚铁氧化酶活性和抗氧化剂作用<sup>[14]</sup>。在CHB患者中观察到其CP水平低于非活动性乙型肝炎病毒表面抗原携带者和健康对照<sup>[15]</sup>。Zeng等<sup>[16]</sup>对193例ALT正常或< 2×ULN的CHB患者进行分析, 提出CG模型, 即铜蓝蛋白和γ谷氨酰转肽酶 (gamma-glutamyl transpeptidase, GGT) 模型, 公式为:  $3.76 - 0.034 \times \text{CP (mg/L)} + 0.013 \times \text{GGT (IU/L)}$ 。97例CHB患者预测明显肝纤维化和肝硬化的AUROC分别为0.797和0.84, 最佳截断值分别为-2.315和-1.38, 灵敏度分别为83.30%和83.10%, 特异度分别为67.30%和78.60%, 较验证组AUROC差异无统计学意义。但目前有关铜蓝蛋白和CHB氧化应激及肝纤维化的研究尚少, 上述关系尚缺乏充分的证据支持, CG模型可能为研究肝纤维化无创诊断指标提供新的思路。

4. Forns指数: Forns等<sup>[17]</sup>在建立CHC肝纤维化预测模型时, 提出基于年龄、胆固醇 (cholesterol, Ch)、GGT和PLT的评分系统。Forns指数低于4.2可排除明显肝纤维化, 其阴性预测值为96%。一项73例CHB患者的研究显示, Forns指数预测明显肝纤维化的AUROC为0.680, 截断值、灵敏度、特异度和阴性预测值分别为4.05、75.6%、59.4%和65.5%, 同时APRI和FIB-4的AUROC分别为0.662和0.687<sup>[18]</sup>。文献中Forns指数多用来评估CHC肝纤维化情况, 有关CHB的研究较少, 对诊断CHB肝纤维化可能有一定的应用价值。

5. GPR模型: 近期, Lemoine等<sup>[19]</sup>提出一个新的用于慢

性HBV感染者明显肝纤维化及肝硬化的预测模型 (gamma-glutamyl transpeptidase to platelet ratio, GPR), 公式为  $(\text{GGT/ULN}) / \text{PLT (10}^9/\text{L)} \times 100$ , 该模型和APRI类似。在冈比亚慢性HBV感染者中, GPR预测明显肝纤维化的AUROC为0.80, 最佳截断值为0.32, 灵敏度和特异度分别为83%和69%; 预测肝硬化的AUROC、最佳截断值、灵敏度、特异度分别为0.83、0.56、85%和76%。预测明显肝纤维化和肝硬化的AUROC均高于APRI和FIB-4, 研究示在西非人群中GPR较APRI及FIB-4诊断肝纤维化分期更为准确。然而在其他人群的研究中, 相比APRI和FIB-4, 该模型在预测明显肝纤维化和肝硬化时并未提示更佳诊断价值<sup>[19-20]</sup>。因此, GPR是否适用于不同地区或不同民族的CHB患者, 是否受患者其他基础疾病 (如酒精性肝病、脂肪性肝病) 的影响及其临床实用价值等问题, 有待于进一步的大规模临床研究进行验证。

6. GMPH评分和WFA<sup>+</sup>-M2BP: 血清WFA<sup>+</sup>-M2BP是近年发现的评估肝纤维化的新型血清标记物, 随着肝纤维化进展, WFA<sup>+</sup>-M2BP水平升高<sup>[21]</sup>。日本学者Nishikawa等<sup>[22]</sup>联合GGT、WFA<sup>+</sup>-M2BP、PLT和透明质酸 (hyaluronic acid, HA) 建立GMPH评分模型, 用于预测CHB患者进展期肝纤维化 (≥ F3)。GMPH评分 =  $-0.755 - (0.015 \times \text{GGT}) - (0.268 \times \text{WFA}^+ \text{-M2BP}) + (0.167 \times \text{PLT}) + (0.003 \times \text{HA})$ 。125例测试组诊断进展期肝纤维化的AUROC接近0.81, 有两个最佳截断值1.17或1.33, 灵敏度和特异度均> 70%, 阳性预测值分别为47.4%和44.2%, 阴性预测值分别为92.0%和92.7%, 研究同时计算APRI、FIB-4、Forns指数和GPR的AUROC均< 0.80, GMPH评分的诊断准确性最佳。随着GMPH分数升高, 进展期肝纤维化可能性降低, 有较好的排除诊断价值, 可减少肝组织活检的需求。国内Zou等<sup>[23]</sup>研究显示, 221例慢性HBV感染者中, 血清WFA<sup>+</sup>-M2BP水平和肝纤维化进展显著相关 ( $r = 0.451, P < 0.0001$ )。WFA<sup>+</sup>-M2BP诊断明显肝纤维化的AUROC为0.753, 截断值为1.06, 灵敏度为60.5%, 特异度为79.8%, 阳性预测值为68.1%, 阴性预测值74.0%, AUROC优于FIB-4、APRI和AAR。

7. 血小板衍生生长因子: 血小板衍生生长因子 (platelet derived growth factor, PDGF) 是肝星形细胞和成纤维细胞强力的有丝分裂原, 在肝星形细胞和成纤维细胞的增殖、趋化、迁移及细胞存活中起到重要作用<sup>[24]</sup>。Zhou等<sup>[25]</sup>发现随着肝纤维化程度进展, 血清PDGF-BB水平下降, 并且和血小板减少相关, 可用来评估CHB患者肝纤维化程度。尼洛替尼 (nilotinib) 为Bcr-Abl酪氨酸激酶抑制剂, 用于治疗慢性粒细胞白血病。有研究发现尼洛替尼可抑制PDGF和PDGF受体及其下游的信号通路, 从而抑制肝星形细胞的活化, 具有抗肝纤维化活性和肝保护作用<sup>[26]</sup>。

8. RPR: Chen等<sup>[27]</sup>发现红细胞体积分布宽度与血小板

计数比值 (red cell volume distribution width to platelet ratio, RPR) 和CHB肝纤维化分期显著相关 ( $r = 0.58$ ), RPR预测明显肝纤维化和肝硬化的AUROC分别为0.825和0.884,  $RPR > 0.10$ 可正确诊断63.1%的明显肝纤维化患者,  $RPR > 0.16$ 可正确诊断73.7%的肝硬化患者。Lee等<sup>[28]</sup>研究显示RPR预测CHB明显肝纤维化和肝硬化的灵敏度分别为72.3%和88.6%, 特异度67.7%和66.0%, 诊断价值和FIB-4相当, 但显著低于瞬时弹性成像 (transient elastography, TE)。相对于其他评分, RPR只需行血常规检查, 更为简便、低廉, 可能成为评估CHB患者肝纤维化分期较好的选择。

9. 其他: FibroTest包括 $\alpha 2$ -巨球蛋白、载脂蛋白A1、结合珠蛋白、GGT和胆红素, 有较好的排除CHB相关肝硬化的能力<sup>[29]</sup>。HepaScore联合年龄、性别、 $\alpha 2$ -巨球蛋白、透明质酸、胆红素和GGT, 早期研究同FibroTest均来自CHC患者, 相比CHC, 两者用于CHB时更易低估明显肝纤维化和肝硬化<sup>[30-31]</sup>。增强型肝纤维化 (enhanced liver fibrosis, ELF) 包括透明质酸、III型前胶原氨基端肽、基质金属蛋白酶组织抑制物-1, 在238例CHB患者中发现 $ELF > 10.8$ 诊断进展期肝纤维化的特异度为92%、灵敏度26%, 联合肝硬度测量可提高诊断准确性, 使近60%的患者可避免肝组织活检<sup>[32]</sup>。单个的血清标志物, 如血小板、透明质酸、基质金属蛋白酶组织抑制物-1、GGT等在评估肝纤维化时也具有一定的预测价值; 但单个血清标志物在诊断准确性上可能要逊于联合诊断模型。

## 二、小结和展望

ALT正常或轻度升高的CHB患者也可存在明显肝纤维化和炎症坏死, 其水平在一定程度上并不能正确反映肝组织学异常。近年来, 肝纤维化无创性诊断研究取得了新的进展。Meta分析示TE (FibroScan) 诊断CHB肝纤维化Metavir分期 $F \geq 2$ 、 $F \geq 3$ 和 $F = 4$ 的总体灵敏度分别为80.6%、81.9%和86.3%, 特异度为82.4%、86.6%和87.5%<sup>[33]</sup>。TE准确性较血清标志物高, 但受肝脏炎症、脂肪变程度、PLT、体重指数等影响<sup>[34-35]</sup>; 且价格较昂贵, 尤其在中低收入地区, 临床尚未普及。血清学检查相对低廉, 易被大多数患者接受。为提高预测肝纤维化程度的可靠性和准确性, 可定期重复检查、评估, 使用方便。然而血清标志物在灵敏度、特异度及准确性方面, 尚存在争议。上述肝纤维化预测模型大多来源于CHC的研究, 是否同样适用于CHB患者, 仍需多中心大样本的研究以进一步评估其临床诊断价值。寻求既简便实用又经济可靠的CHB肝纤维化无创性诊断指标, 仍是目前的一大难题, 同时也是一大重任。

## 参 考 文 献

[1] Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, et al. Global epidemiology of

hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity[J]. Vaccine, 2012, 30(12):2212-2219.

- [2] Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection--natural history and clinical consequences[J]. N Engl J Med, 2004, 350(11):1118-1129.
- [3] Liao B, Wang Z, Lin S, et al. Significant fibrosis is not rare in Chinese chronic hepatitis B patients with persistent normal ALT[J]. PLoS One, 2013, 8(10):e78672.
- [4] 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(2):518-526.
- [5] Sterling RK, 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):1317-1325.
- [6] Xiao G, Yang J, Yan L. Comparison of diagnostic accuracy of aspartate aminotransferase to platelet ratio index and fibrosis-4 index for detecting liver fibrosis in adult patients with chronic hepatitis B virus infection: a systemic review and meta-analysis[J]. Hepatology, 2015, 61(1):292-302.
- [7] 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.
- [8] WHO. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection[S]. Geneva: World Health Organization, 2015.
- [9] Kim WR, Berg T, Asselah T, et al. Evaluation of APRI and FIB-4 scoring systems for non-invasive assessment of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B patients[J]. J Hepatol, 2016, 64(4):773-780.
- [10] Williams AL, Hoofnagle JH. Ratio of serum aspartate to alanine aminotransferase in chronic hepatitis. Relationship to cirrhosis[J]. Gastroenterology, 1988, 95(3):734-739.
- [11] McPherson S, Stewart SF, Henderson E, et al. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. Gut, 2010, 59(9):1265-1269.
- [12] Eminler AT, Ayyildiz T, Irak K, et al. AST/ALT ratio is not useful in predicting the degree of fibrosis in chronic viral hepatitis patients[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2015, 27(12):1361-1366.
- [13] Ha HL, Shin HJ, Feitelson MA, et al. Oxidative stress and antioxidants in hepatic pathogenesis[J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(48):6035-6043.
- [14] Gutteridge JM. Ceruloplasmin: a plasma protein, enzyme, and antioxidant[J]. Ann Clin Biochem, 1978, 15(6):293-296.
- [15] Duygu F, Karsen H, Aksoy N, et al. Relationship of oxidative stress in hepatitis B infection activity with HBV DNA and fibrosis[J]. Ann Lab Med, 2012, 32(2):113-118.
- [16] Zeng DW, Dong J, Jiang JJ, et al. Ceruloplasmin, a reliable marker of fibrosis in chronic hepatitis B virus patients with normal or minimally raised alanine aminotransferase[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(43):9586-9594.
- [17] Forns X, Ampurdanes S, Llovet JM, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model[J]. Hepatology, 2002, 36(4 Pt 1):986-992.
- [18] Ucar F, Sezer S, Ginis Z, et al. APRI, the FIB-4 score, and Forns index have noninvasive diagnostic value for liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2013, 25(9):1076-1081.



- [19] 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):1369-1376.
- [20] Schiavon LL, Narciso-Schiavon JL, Ferraz ML, et al. The gamma-glutamyl transpeptidase to platelet ratio (GPR) in HBV patients: just adding up?[J]. Gut,2016,65(8):1369-1376.
- [21] Toshima T, Shirabe K, Ikegami T, et al. A novel serum marker, glycosylated Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein [WFA(+)-M2BP], for assessing liver fibrosis[J]. J Gastroenterol,2015,50(1):76-84.
- [22] Nishikawa H, Hasegawa K, Ishii A, et al. A proposed predictive model for advanced fibrosis in patients with chronic hepatitis B and its validation[J]. Medicine (Baltimore),2016,95(35):e4679.
- [23] Zou X, Zhu MY, Yu DM, et al. Serum WFA+ -M2BP levels for evaluation of early stages of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B virus infection[J]. Liver Int,2017,37(1):35-44.
- [24] Borkham-Kamphorst E, Weiskirchen R. The PDGF system and its antagonists in liver fibrosis[J]. Cytokine Growth Factor Rev,2016,28:53-61.
- [25] Zhou J, Deng Y, Yan L, et al. Serum platelet-derived growth factor BB levels: a potential biomarker for the assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B[J]. Int J Infect Dis,2016,49:94-99.
- [26] Liu Y, Wang Z, Kwong SQ, et al. Inhibition of PDGF, TGF-beta, and Abl signaling and reduction of liver fibrosis by the small molecule Bcr-Abl tyrosine kinase antagonist Nilotinib[J]. J Hepatol,2011,55(3):612-625.
- [27] Chen B, Ye B, Zhang J, et al. RDW to platelet ratio: a novel noninvasive index for predicting hepatic fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B[J]. PLoS One,2013,8(7):e68780.
- [28] Lee HW, Kang W, Kim BK, et al. Red cell volume distribution width-to-platelet ratio in assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B[J]. Liver Int,2016,36(1):24-30.
- [29] Salkic NN, Jovanovic P, Hauser G, et al. FibroTest/Fibrosure for significant liver fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B: a meta-analysis[J]. Am J Gastroenterol,2014,109(6):796-809.
- [30] Adams LA, Bulsara M, Rossi E, et al. Hepascore: an accurate validated predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C infection[J]. Clin Chem,2005,51(10):1867-1873.
- [31] Leroy V, Sturm N, Faure P, et al. Prospective evaluation of FibroTest®, FibroMeter®, and HepaScore® for staging liver fibrosis in chronic hepatitis B: comparison with hepatitis C[J]. J Hepatol,2014,61(1):28-34.
- [32] Wong GL, Chan HL, Choi PC, et al. Non-invasive algorithm of enhanced liver fibrosis and liver stiffness measurement with transient elastography for advanced liver fibrosis in chronic hepatitis B[J]. Aliment Pharmacol Ther,2014,39(2):197-208.
- [33] Li Y, Huang YS, Wang ZZ, et al. Systematic review with meta-analysis: the diagnostic accuracy of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B[J]. Aliment Pharmacol Ther,2016,43(4):458-469.
- [34] Macaluso FS, Maida M, Camma C, et al. Steatosis affects the performance of liver stiffness measurement for fibrosis assessment in patients with genotype 1 chronic hepatitis C[J]. J Hepatol,2014,61(3):523-529.
- [35] Shan R, Yin H, Yang W, et al. Influencing factors of transient elastography in detecting liver stiffness[J]. Exp Ther Med,2016, 12(4):2302-2306.
- (收稿日期: 2017-03-15)  
(本文编辑: 孙荣华)

金彩婷, 郭利伟, 梁伟峰. 慢性乙型病毒性肝炎肝纤维化无创性血清诊断指标研究进展[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2018,12(1):11-14.