

文章编号 1006-8147(2017)04-0340-03

论 著

无创血清学指标对原发性胆汁性胆管炎组织病理学分期的诊断价值

邓宝茹, 周 璐, 孙 超, 王邦茂

(天津医科大学总医院消化内科, 天津 300052)

摘要 目的:探讨红细胞体积分布宽度(RDW)与血小板计数比值(RPR)对原发性胆汁性胆管炎(PBC)病理分期严重程度的诊断价值。方法:收集行肝穿刺活检的初诊未经治 PBC 患者 77 例,肝活检标本依据 Scheuer 分期分为早期(1 和 2 期)或进展期(3 和 4 期)。同时检测患者外周血包括 RDW、血小板计数、ALT、AST 等生化指标,并计算 RPR、APRI、AAR 和 FIB-4。采用 Spearman 相关性分析评价不同参数之间的关系,通过受试者工作特征曲线下面积(AUC)判断各项指标和模型对 PBC 患者肝脏病理分期的诊断价值。结果:77 例行肝穿刺活检患者中 24 例(31.2%)确诊为早期病理学改变,53 例(68.8%)为进展期病理学改变。病理提示进展期特征的患者 RDW、RPR、FIB-4 分别为 15.5%、0.15 和 6.34,均显著高于肝穿提示早期病理学改变患者的 14.1%($P=0.016$)、0.09($P<0.001$)和 3.41($P=0.001$)。RPR 诊断病理分期的 AUC 最高为 0.74($P<0.001$),其次为 FIB-4(0.73, $P=0.002$),RDW(0.67, $P=0.017$)和 AAR(0.67, $P=0.018$),APRI 的 AUC 为 0.61,差异无统计学意义($P=0.13$)。RPR、FIB-4、RDW 和 AAR 的最佳诊断界值分别为 0.14、4.19、14.3%和 1.09,敏感性分别为 49.1%、56.6%、62.3%和 69.8%,特异性分别为 95.8%、83.3%、66.7%和 70.8%。结论:RPR 能够协助区分 PBC 患者肝脏病理的早期和进展期改变,其诊断价值优于 APRI 或 AAR。

关键词 原发性胆汁性胆管炎;红细胞体积分布宽度;红细胞体积分布宽度与血小板计数比值;病理分期

中图分类号 R575.7

文献标志码 A

Diagnostic value of non-invasive serological markers in histopathological staging of primary biliary cholangitis

DENG Bao-ru, ZHOU Lu, SUN Chao, WANG Bang-mao

(Department of Gastroenterology and Hepatology, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China)

Abstract **Objective:** To investigate the diagnostic value of red blood cell distribution width (RDW), RDW to platelet ratio (RPR) in the assessment of histological severity in patients with primary biliary cholangitis (PBC). **Methods:** The clinical data and histological results from 77 consecutive PBC patients who underwent liver biopsy were collected. The pathological stages were divided to early stage and late stage according to Scheuer criteria. The laboratory results were also obtained and used for the calculation of RPR, APRI, AAR and FIB-4. The association of chemical indices was acquired using Spearman correlation test, while the diagnostic accuracy for each parameter was compared by the area under receiver operating curve (AUC). **Results:** Twenty-four patients (31.2%) were classified as early stage, while 53 cases (68.8%) as late stage. Patients with late stage exhibited significantly higher RDW, RPR and FIB-4 in comparison to those with early stage. The AUC of RPR was highest among all investigated measurements. The cut-off value, sensitivity and specificity of RPR were 0.14, 49.1% and 95.8%, respectively. **Conclusion:** RPR may serve as an affordable and accessible index in the assessment of histological severity in PBC patients, and its practical utility is superior to APRI or AAR.

Key words primary biliary cholangitis; red blood cell distribution width; RDW to platelet ratio; pathologic stage

原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)是一种以慢性胆汁淤积、肝小叶间非化脓性小胆管破坏为主要特征的自身免疫性肝病^[1]。抗线粒体抗体(antimitochondrial antibody, AMA)是诊断本病的特异性血清学标志物,超过 90%的 PBC 患者表达 AMA,而在健康人群其表达率不足 1%^[2]。PBC 最常见的症状是乏力和皮肤瘙痒,其发病与遗传易感性、环境因素以及病原微生物有关。PBC 进

展一般较为缓慢,预后具有较大的个体差异性。通过肝穿刺活检取得病理学依据,进而对肝脏损伤和纤维化程度进行评估,仍然是制定临床治疗方案、评价疗效、判断疾病预后及转归的重要手段^[3]。但是肝穿刺活检为有创操作,难以反复多次进行,难以实时监测疾病进展的全过程,而严重的并发症甚至可以危及生命^[4]。因此,目前提出了多种基于无创血清学指标的参数或模型,用来评估肝脏的组织病理学分期。最近, Wang 等^[5]研究发现红细胞分布宽度(red blood cell distribution width, RDW)与血小板计

作者简介 邓宝茹(1963-),女,副主任医师,学士,研究方向:肝胆疾病的诊疗, E-mail: dbr0001@126.com。

数比值(RDW to platelet ratio, RPR)可以用来预测PBC患者肝脏的组织病理学分期,但是他们的结果并未在其他患病人群中得到验证,而且其研究队列中纳入的进展期PBC患者也相对较少。因此,当前研究旨在本中心肝穿数据库的基础上,探讨RPR对于PBC组织病理学分期的诊断价值,并与其它已经建立的指标或模型进行比较。

1 资料和方法

1.1 临床资料 收集2009年6月–2015年1月于天津科技大学总医院消化内科住院并行肝穿刺活检的初诊未经治PBC患者77例,其中女性64例(84.3%),男性13例(15.7%),平均年龄(62.4 ± 11.1)岁。PBC的诊断标准依据2009年美国肝病研究学会指南:(1)碱性磷酸酶(ALP)或 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)升高超过6个月;(2)血清AMA和(或)M2亚型阳性;(3)组织病理学表现符合非化脓性胆管炎,主要为小叶间胆管的损伤。符合以上3项中的2项即诊断为PBC。除外标准包括:接受过相应治疗;合并HIV或者乙/丙型病毒性肝炎;PBC-AIH重叠综合征;现症或者既往肝癌病史;研究期间罹患其它恶性肿瘤。最终入选经病理确诊的PBC患者77例。

1.2 血清学指标 所有患者在肝穿刺活检前一天清晨6点到6点半之间空腹取血。无创血清学参数和模型计算公式:RPR = RDW(%) / 血小板计数($10^9/L$);APRI = [AST (U/L) / 正常值上限] \times 100 / 血小板计数($10^9/L$);FIB-4 = [年龄(岁) \times AST(U/L)] / [血小板计数($10^9/L$) \times ALT(U/L)^{1/2}];AAR = AST(U/L) / ALT(U/L)。

1.3 组织病理学 诊断肝活检采用16G穿刺针,超声定位引导下进行,取得标本长度大于1.5 cm,福尔马林固定,石蜡包埋。PBC根据Scheuer分期包括4期:1期胆管炎期,炎症局限于汇管区;2期胆管增生期,汇管区炎症延伸至周围实质,正常胆管数目减少;3期纤维化期,相邻汇管区被纤维隔连接;4期肝硬化期,明显的肝硬化伴再生结节。后续分析中将1期和2期认为是PBC组织学改变早期,3期和4期认为是PBC组织学进展期。

1.4 统计学分析 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述,两组间比较采用独立样本 t 检验或者Mann-Whitney非参数检验;计数资料以百分比描述,组间比较采用 χ^2 检验或者Fisher精确检验。相关性分析采用Spearman相关分析,并计算相关系数。以肝穿刺病理结果为金标准绘制受试者工作特征曲线(ROC曲线)。选取Youden指数最大值所对应的最佳阈值,AUC比较采用DeLong等提出的方法。 $P < 0.05$ 认为有统计学差异。统计软件采用MedCalc或者GraphPad Prism。

2 结果

2.1 一般概况 77例纳入的PBC患者中,39例(50.6%)患者症状以乏力为主,其次为瘙痒(14/77,18.2%)、黄疸(9/77,11.7%)、水肿/腹水(5/77,6.5%)或口干(3/77,3.9%)。除1例外,其余患者血清学AMA皆为阳性。53例(68.8%)经肝穿刺病理活检确诊为进展期病变(Scheuer3和4期),24例证实为早期病变(Scheuer1和2期)。

2.2 早期与进展期 PBC患者各种无创血清学指标的比较:进展期患者的RDW(15.5 vs 14.1)、RPR(0.15 vs 0.09)、FIB-4(6.34 vs 3.41)均明显高于早期患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$),而APRI或AAR在两组间比较,差异无统计学意义。

2.3 RPR与其他血清学指标的相关性分析 RPR与WBC、白蛋白、ALT、GGT呈负相关(r 值分别为-0.40, -0.29, -0.66, -0.32),与Scr呈正相关(r 值为0.27),而与AST、ALP、TBIL或DBIL无关,见表1。

表1 RPR与其他血清学指标的相关性分析

Tab 1 The association between RPR and other non-invasive indices

参数或模型	Spearman 相关系数	95%置信区间	P
白细胞/ $(10^9/L)$	-0.40	(-0.57, -0.18)	<0.001
ALT/(U/L)	-0.29	(-0.49, -0.06)	0.01
AST/(U/L)	-0.16	(-0.37, 0.08)	0.17
ALP/(U/L)	-0.21	(-0.42, 0.03)	0.07
GGT/(U/L)	-0.32	(-0.52, -0.10)	0.004
TBIL/ $(\mu\text{mol/L})$	0.18	(-0.05, 0.39)	0.12
DBIL/ $(\mu\text{mol/L})$	0.17	(-0.06, 0.39)	0.13
白蛋白/(g/L)	-0.66	(-0.77, -0.50)	<0.001
Scr/ $(\mu\text{mol/L})$	0.27	(0.04, 0.47)	0.02

2.4 RPR、RDW、FIB-4、AAR和APRI对PBC患者肝脏组织病理学分期的诊断价值 RPR、RDW、FIB-4、AAR和APRI诊断PBC患者组织病理学分期的ROC曲线见图1、表2。

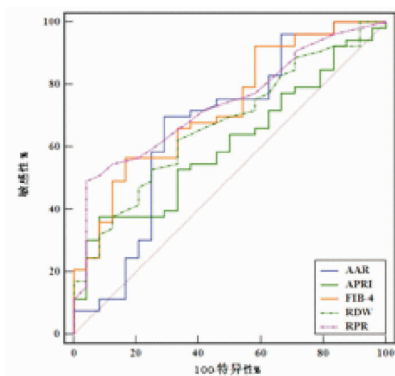


图1 不同血清学指标对PBC组织病理学分期诊断的AUC

Fig 1 The AUC of non-invasive indices in the assessment of histological severity in PBC patients

表 2 不同血清学指标对 PBC 患者肝脏组织病理学分期的诊断价值

Tab 2 The diagnostic accuracy of non-invasive indices in the assessment of histological severity in PBC patients

参数或模型	AUC (95% 置信区间)	P	界值	敏感性/ %	特异性/%	阳性预测值/%	阴性预测值/%	似然比
RDW	0.67 (0.55, 0.80)	0.017	14.3	62.3	66.7	80.5	44.4	1.87
RPR	0.74 (0.62, 0.85)	<0.001	0.14	49.1	95.8	96.3	46.0	11.80
APRI	0.61 (0.48, 0.74)	0.13	1.99	37.7	91.7	85.7	40.8	2.72
FIB-4	0.73 (0.61, 0.85)	0.002	4.19	56.6	83.3	96.4	46.9	12.20
AAR	0.67 (0.53, 0.81)	0.018	1.09	69.8	70.8	90.9	40.0	4.53

3 讨论

PBC 是一种自身免疫介导的慢性胆汁淤积性肝病,最终可导致肝脏的纤维化甚至肝硬化。随着临床医生对这种疾病认识的深入以及血清 AMA 检测的广泛应用,其患病率和发病率都在升高。目前认为 PBC 的发病与环境诱因、遗传易感性和免疫耐受的缺陷相关^[6]。PBC 的进展具有明显的个体差异,所以判断其预后对于临床诊疗决策有着非常重要的意义。而组织病理学分期被认为是评估 PBC 进展的可靠指标^[7]。因此,肝穿刺活检就是明确肝脏病理损伤程度,从而严密监测肝硬化失代偿期可能出现的严重并发症的有效手段。但是肝穿刺活检为有创操作,1%~5%的患者可能出现严重的并发症,死亡率在 1:1 000 到 1:10 000 之间,且存在取样误差以及不同病理阅片者主观偏倚的缺点^[8]。因此,目前文献提出了多种指标和模型来诊断慢性肝脏疾病的病理学分期,例如 APRI、FIB-4、AAR、RDW 或 RPR。

最近,Wang 等^[5]研究发现 RPR 与 PBC 患者的肝脏组织病理学分期有关,诊断的特异性达到 96.4%,敏感性达到 46.7%。但是上述研究很少对肝硬化失代偿期的患者行肝穿刺活检,因此其纳入的 PBC 患者经组织病理学证实处于进展期的较少。

我们的结果发现 RPR 升高提示 PBC 患者处于组织病理学进展期。在所检测的指标和模型中,RPR 的 AUC、特异性和阳性预测值最高,而 APRI 或 AAR 则在早期和进展期组间无差异。此结果可能与以下因素有关:(1)铁负荷和炎症应激可以引起 RDW 升高,并可能导致肝硬化;(2)慢性肝病或肝硬化常见的骨髓抑制或者溶血性贫血可以引起 RDW 升高;(3)肝硬化失代偿时往往有脾功能亢进,血小板破坏后可以释放 TGF- β 促进肝纤维化,同时抑制基质金属蛋白酶的表达。进一步应用 Spearman 相关分析发现,PBC 患者的 RPR 数值还与其它评价慢性肝病预后的指标,如白细胞或白蛋白呈负相关。有研究

认为白细胞与非酒精性脂肪性肝病患者的组织学分期有关^[9],而 Hu 等^[10]研究发现白蛋白可以提示不良预后。因此,RPR 还可能作为预测 PBC 患者预后的指标。

综上所述,RPR 能协助区分 PBC 患者肝脏病理的早期和进展期改变,其诊断价值优于 APRI 或 AAR,可作为一种简单、便宜且易获取的临床筛选参考指标。

参考文献:

- [1] Kaplan M M, Gershwin M E. Primary biliary cirrhosis[J]. N Engl J Med, 2005, 353(12):1261
- [2] Achenza M I, Meda F, Brunetta E, et al. Serum autoantibodies for the diagnosis and management of autoimmune liver diseases[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2012, 6(6):717
- [3] Alempijevic T, Krstic M, Jesic R, et al. Biochemical markers for non-invasive assessment of disease stage in patients with primary biliary cirrhosis[J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(5):591
- [4] Karagoz E, Tanoglu A, Ulcay A, et al. Mean platelet volume and red cell distribution width to platelet ratio for predicting the severity of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis C[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2016(28):744
- [5] Wang H, Xu H, Wang X, et al. Red blood cell distribution width to platelet ratio is related to histologic severity of primary biliary cirrhosis[J]. Medicine (Baltimore), 2016(95):e3114
- [6] Shi T Y, Zhang F C. Role of autoimmunity in primary biliary cirrhosis[J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(48):7141
- [7] Lammers W J, Kowdley K V, van Buuren H R. Predicting outcome in primary biliary cirrhosis[J]. Ann Hepatol, 2014, 13:316
- [8] Thampanitchawong P, Piratvisuth T. Liver biopsy: complications and risk factors[J]. World J Gastroenterol, 1999, 5(4):301
- [9] Alkhoury N, Morris-Stiff G, Campbell C, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio: a new marker for predicting steatohepatitis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. Liver Int, 2012, 32(2):297
- [10] Hu Z, Sun Y, Wang Q, et al. Red blood cell distribution width is a potential prognostic index for liver disease[J]. Clin Chem Lab Med, 2013, 51(7):1403

(2016-10-29 收稿)