

文章编号 1006-8147(2017)05-0415-04

论 著

# 无创肝纤维化指标结合甲胎蛋白对乙型肝炎相关肝细胞癌的评估

周冷潇<sup>1,2</sup>, 韩涛<sup>1,2</sup>, 刘芳<sup>1,2</sup>

(1.天津医科大学三中心临床学院肝内科,天津 300170;2.天津市第三中心医院肝内科,天津 300170)

**摘要** 目的:探讨无创肝纤维化指标结合甲胎蛋白(AFP)对乙肝相关肝细胞癌(HCC)的评估价值。方法:收集慢性乙型肝炎患者423例,包括218例乙型肝炎肝硬化患者(肝硬化组)和205例乙肝相关HCC患者(HCC组)。收集患者年龄等相关临床资料,检测患者外周血血小板(PLT)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天门冬氨酸转氨酶(AST)、AFP,并计算AST/PLT比值指数(APRI)、AST/ALT比值(AAR)、基于4因子的肝纤维化指标(FIB-4)、年龄/PLT计数指数(AP指数)。相关性分析采用Spearman相关分析,用灵敏度判断上述指标对乙肝相关HCC的评估价值。结果:对所有患者而言,肝硬化组APRI、AAR、FIB-4、AP指数及AFP指标水平显著低于HCC组( $P<0.05$ )。如按照年龄段分层,年龄 $<50$ 岁患者中肝硬化组FIB-4及AFP指标水平较HCC组显著偏低( $P<0.05$ );50~59岁患者中肝硬化组APRI、FIB-4、AP指数及AFP指标水平显著低于HCC组( $P<0.05$ );年龄 $\geq 60$ 岁患者中FIB-4、AP指数及AFP指标水平较HCC组显著偏低( $P<0.05$ );各个年龄段两组其余指标水平相比没有显著差异( $P>0.05$ )。对所有患者,AFP、AFP结合APRI、AFP结合FIB-4、AFP结合AP指数预测乙肝相关HCC的灵敏度分别为76.19%、84.52%、83.93%、91.07%;年龄 $<50$ 岁者,AFP、AFP结合FIB-4指标预测的灵敏度分别为90.63%、93.75%;50~59岁者,AFP、AFP结合APRI、AFP结合FIB-4预测的灵敏度分别为70.51%、84.26%、83.33%;年龄 $\geq 60$ 岁者,AFP、AFP结合FIB-4、AFP结合AP指数预测的灵敏度分别为72.41%、79.31%、94.83%。结论:虽然不同年龄段存在一定差异,但总体上AFP结合APRI、AFP结合FIB-4及AFP结合AP指数与乙肝相关HCC密切相关,对乙肝相关HCC预测的灵敏度优于单独使用AFP。

**关键词** 肝纤维化指标;肝炎,乙型;肝硬化;肝细胞癌

中图分类号 R575

文献标志码 A

## Assessment of non-invasive fibrosis indexes with alpha-fetoprotein for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma

ZHOU Leng-xiao<sup>1,2</sup>, HAN Tao<sup>1,2</sup>, LIU Fang<sup>1,2</sup>

(1. Department of Hepatology, The Third Central Clinical College, Tianjin Medical University, Tianjin 300170, China; 2. Department of Hepatology, The Third Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300170, China)

**Abstract Objective:** To investigate the non-invasive fibrosis indexes with alpha-fetoprotein (AFP) in patients with hepatitis B virus (HBV)-related hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods:** A total of 423 patients with chronic hepatitis B were enrolled and divided into two groups: 218 patients with HBV-related cirrhosis as the cirrhosis group and 205 patients with HBV-related HCC as the HCC group. Age, platelet (PLT), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and AFP were tested and AST to PLT ratio index (APRI), aspartate-alanine aminotransferase ratio (AAR), fibrosis index based on the 4 factor (FIB-4) and Age/PLT index (AP Index) were calculated. Spearman correlation was used to evaluate the associations between HBV-related HCC and these indexes. The sensitivities were calculated to assess the performance of these indexes in predicting HBV-related HCC. **Results:** APRI, AAR, FIB-4, AP Index and AFP of the cirrhosis group were significantly lower than HCC group for all patients ( $P<0.05$ ). The HCC group had significantly higher FIB-4 and AFP than the cirrhosis group younger than 50 higher APRI, FIB-4, AP Index and AFP aging from 50 to 59, and higher FIB-4, AP Index and AFP greater than or equal to 60 than cirrhosis group ( $P<0.05$ ), while others had no statistical significant differences between two groups ( $P>0.05$ ). The sensitivities of AFP, AFP with APRI, AFP with FIB-4, AFP with AP Index of all ages were 76.19%, 84.52%, 83.93% and 91.07% respectively. The sensitivities of AFP and AFP with FIB-4 less than 50, AFP, AFP with APRI and AFP with FIB-4 from 50 to 59, and AFP, AFP with FIB-4 and AFP with AP Index 60 years or older were 90.63%, 93.75%, 70.51%, 84.26%, 83.33%, 72.41%, 79.31% and 94.83% respectively. **Conclusion:** Although there are differences between different ages, generally AFP with APRI, AFP with AAR, AFP with FIB-4 and AFP with AP Index are closely correlated with HBV-related HCC and all of them may be superior to AFP in sensitivity of HBV-related HCC.

**Key words** fibrosis index; hepatitis B; liver cirrhosis; hepatocellular carcinoma

基金项目 国家科技重大专项基金资助(2016ZX10002008-07);天津市科技计划项目(13RCGFSY19200)

作者简介 周冷潇(1991-),女,硕士,研究方向:肝脏相关疾病;通信作者:韩涛,E-mail:hantaomd@126.com。

肝硬化是常见的消化系统疾病之一,肝细胞癌(HCC)是我国常见恶性肿瘤之一,每年约有38.3万人死于HCC<sup>[1]</sup>。甲胎蛋白(AFP)是目前最常用的HCC检测指标,但其灵敏度和特异度都不尽如人意<sup>[2]</sup>。近年来,针对HCC患者的无创预测指标逐渐成为研究热点。多个研究表明,AST/PLT比值指数(aspartate aminotransferase to platelet ratio index, APRI)<sup>[3]</sup>、AST/ALT比值(aspartate-alanine aminotransferase ratio, AAR)<sup>[4]</sup>、基于4因子的肝纤维化指标(fibrosis index based on the 4 factor, FIB-4)<sup>[5]</sup>、年龄/PLT计数指数(AP指数)<sup>[6]</sup>等无创肝纤维化指标或对HCC的发生预测有一定的指导意义。本研究探讨AFP结合上述指标对乙肝相关HCC的评估价值。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 收集2014年6月—2016年6月天津市第三中心医院肝内科门诊及住院的乙肝患者423例,包括218例乙肝肝硬化患者和205例乙肝相关HCC患者。乙肝诊断符合《慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)》<sup>[7]</sup>,肝硬化诊断根据影像学检查(腹部超声、腹部超声造影、腹部CT)等结果,HCC诊断根据影像学检查(腹部超声、腹部超声造影、腹部CT、腹部MRI)及肝穿刺活检等结果。排除肝衰竭患者、不合并肝硬化患者、合并其他肝炎病毒感染、自身免疫性疾病、药物性肝损害患者。

**1.2 研究方法** 无创肝纤维化指标计算公式:  $APRI = [AST/正常值上限(U/L)] / PLT 计数(\times 10^9/L) \times 100$  (AST正常值上限为40 U/L)。  $AAR = AST(U/L) / ALT(U/L)$ 。  $FIB-4 = [年龄(岁) \times AST(U/L)] / [血小板计数(\times 10^9/L) \times ALT(U/L)^{1/2}]$ 。  $AP 指数 = 年龄评分 + PLT 评分$  (年龄评分(岁):  $<30 = 0, 30 \sim 39 = 1, 40 \sim 49 = 2,$

$50 \sim 59 = 3, 60 \sim 69 = 4, \geq 70 = 5$ ;  $PLT 评分(\times 10^9/L)$ :  $\geq 225 = 0, 200 \sim 224 = 1, 175 \sim 199 = 2, 150 \sim 174 = 3, 125 \sim 149 = 4, <125 = 5$ )。

**1.3 统计学方法** 采用SPSS17.0统计软件,符合正态或近似正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 $t$ 检验。相关性分析采用Spearman相关分析,计算相关系数。绘制受试者工作特征曲线(ROC曲线),选取灵敏度和特异度之和的最大值所对应的最佳界值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 一般情况** 423例患者中乙肝肝硬化患者(肝硬化组)218例,男141例、女77例,年龄( $51.33 \pm 10.45$ )岁,其中年龄 $<50$ 岁者91例,50~59岁者81例,年龄 $\geq 60$ 岁者46例;乙肝相关HCC患者(HCC组)205例,男175例、女30例,年龄( $56.55 \pm 9.09$ )岁,其中年龄 $<50$ 岁者40例,50~59岁者98例,年龄 $\geq 60$ 岁者67例。

**2.2 不同年龄段肝硬化组与HCC组患者无创肝纤维化指标及AFP的比较** HCC组患者APRI、FIB-4、AP指数及AFP均明显高于肝硬化组,差异有统计学意义( $P$ 均 $<0.05$ );两组AAR指标水平相比无明显差异( $P > 0.05$ )。按照年龄段分层,年龄 $<50$ 岁者,HCC组患者FIB-4及AFP指标水平显著高于肝硬化组,差异有统计学意义( $P$ 均 $<0.05$ );年龄在50~59岁者,HCC组患者APRI、FIB-4、AP指数及AFP指标水平显著高于肝硬化组,差异有统计学意义( $P$ 均 $<0.05$ );年龄 $\geq 60$ 岁者,HCC组患者FIB-4、AP指数及AFP指标水平显著高于硬化组,差异有统计学意义( $P$ 均 $<0.05$ );两组间各年龄段其余各项指标差异无统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ )。见表1。

表1 两组患者不同年龄段无创肝纤维化指标及AFP的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 1 Comparison of non-fibrosis indexes and AFP between two groups at different ages ( $\bar{x} \pm s$ )

年龄	组别	例数	APRI	AAR	FIB-4	AP指数	AFP/(ng/mL)
所有年龄段	肝硬化组	218	1.55±4.10	1.27±0.89	4.22±4.12	6.69±1.85	7.72±22.08
	HCC组	205	3.13±6.01	1.43±0.92	7.89±9.40	7.53±1.69	627.04±1836.66
	$t$		3.229	-1.885	5.145	4.836	4.370
	$P$		0.001	0.060	0.000	0.000	0.000
年龄 $<50$ 岁	肝硬化组	91	1.71±5.24	1.20±0.92	3.38±3.69	6.07±1.83	6.92±15.09
	HCC组	40	4.02±8.53	1.29±0.76	6.26±7.87	5.95±1.54	606.34±550.43
	$t$		1.587	0.517	2.208	0.350	6.160
	$P$		0.119	0.606	0.032	0.727	0.000
年龄50~59岁	肝硬化组	81	1.38±2.12	1.22±0.83	4.09±3.42	6.77±1.70	5.87±6.31
	HCC组	98	2.92±5.22	1.34±0.81	7.66±10.61	7.24±1.35	764.82±2618.64
	$t$		2.668	1.011	3.146	2.055	2.560
	$P$		0.009	0.313	0.002	0.042	0.012
年龄 $\geq 60$ 岁	肝硬化组	46	1.51±1.91	1.49±0.95	6.13±5.33	7.80±1.59	12.44±41.91
	HCC组	67	2.89±5.30	1.66±1.11	9.20±8.24	8.88±1.14	453.15±630.99
	$t$		1.698	0.853	2.230	3.958	5.304
	$P$		0.092	0.395	0.028	0.000	0.000

2.3 不同年龄段乙肝相关 HCC 与肝纤维化指标及 AFP 的相关性分析 对所有患者,乙肝相关 HCC 与 APRI、FIB-4、AP 指数、AFP 呈正相关( $r$  值分别为 0.324、0.328、0.249、0.645, $P$  均=0.000)。年龄<50 岁者,乙肝相关 HCC 与 FIB-4、AFP 呈正相关( $r$  值分别为 0.283、0.680, $P$  均<0.01)。年龄 50~59 岁者,乙肝相关 HCC 与 APRI、FIB-4、AFP 呈正相关( $r$  值分别为 0.329、0.284、0.612, $P$  均=0.000);与 AP 指数

无关( $r=0.138,P=0.066$ )。年龄 $\geq 60$  岁者,乙肝相关 HCC 与 FIB-4、AP 指数、AFP 呈正相关( $r$  值分别为 0.266、0.369、0.595, $P$  均<0.01)。

2.4 上述肝纤维化指标及 AFP 对乙肝相关 HCC 的评估价值 不同年龄段 AFP 及其结合上述肝纤维化指标预测乙肝相关 HCC 的 AUC、敏感度、特异度、最佳诊断界值、阳性预测值、阴性预测值见表 2。

表 2 不同年龄段无创肝纤维化指标及 AFP 对乙肝相关 HCC 的评估价值  
Tab 2 Prediction of non-fibrosis indexes and AFP for HBV-related HCC at different ages

年龄	指标	AUC	95%可信区间	$P$	最佳诊断界值	灵敏度/%	特异度/%	阳性预测值/%	阴性预测值/%
所有	AFP	0.874	0.834–0.914	0.000	15.480 0 ng/mL	76.19	92.12	88.89	82.38
年龄段	AFP 结合 APRI	0.735	0.684–0.787	0.000	AFP>15.480 0 ng/mL 或 APRI>1.040 0	84.52	62.56	65.14	83.01
	AFP 结合 FIB-4	0.789	0.741–0.837	0.000	AFP>15.480 0 ng/mL 或 FIB-4>5.211 2	83.93	73.89	72.68	84.75
	AFP 结合 AP 指数	0.736	0.685–0.787	0.000	AFP>15.480 0 ng/mL 或 AP 指数>7.500 0	91.07	56.16	63.22	88.37
年龄 <50 岁	AFP	0.938	0.860–1.000	0.000	18.230 0 ng/mL	90.63	95.18	87.88	96.34
	AFP 结合 FIB-4	0.770	0.682–0.858	0.001	AFP>18.230 0 ng/mL 或 FIB-4>2.773 5	93.75	60.24	47.62	96.15
年龄 50~59 岁	AFP	0.853	0.789–0.918	0.000	23.760 0 ng/mL	70.51	97.37	96.49	76.29
	AFP 结合 APRI	0.765	0.688–0.843	0.000	AFP>23.760 0 ng/mL 或 APRI>1.055 3	84.26	68.42	73.33	81.25
	AFP 结合 FIB-4	0.818	0.747–0.889	0.000	AFP>23.760 0 ng/mL 或 FIB-4>5.447 8	83.33	80.26	81.25	82.43
年龄 $\geq 60$ 岁	AFP	0.847	0.769–0.924	0.000	14.060 0 ng/mL	72.41	90.91	89.13	71.43
	AFP 结合 FIB-4	0.726	0.624–0.829	0.005	AFP>14.060 0 ng/mL 或 FIB-4>6.769 4	79.31	65.91	75.41	70.73
	AFP 结合 AP 指数	0.713	0.607–0.819	0.000	AFP>14.060 0 ng/mL 或 AP 指数>8.5	94.83	47.73	70.51	87.50

3 讨论

HCC 是指由肝细胞发生的恶性肿瘤,我国 HCC 患者多有慢性肝脏炎症及肝硬化背景<sup>[1,8]</sup>。AFP 作为最常用的 HCC 特异性标志物,超过 400 ng/mL 可以考虑 HCC 诊断成立,但有相当部分的 HCC 患者 AFP 不会升高到该水平<sup>[9]</sup>。如本研究所示,AFP 灵敏度明显较特异度偏低。因此,发现并使用检出 HCC 更为准确、非侵入性的指标仍是尚待解决的问题。

无创性肝纤维化指标已经广泛用于肝硬化的诊断和分级评估<sup>[10]</sup>。现已知肝硬化患者的肝脏受炎症等致病因素的影响,肝星状细胞激活、胶原合成增加,纤维束延伸扩展包绕再生结节或重新分割肝小叶改建成假小叶。HCC 的发病机制尚未完全明确,但有研究表明持续的肝细胞再生、肝脏炎性微环境可能诱导 HCC 的发生,其发生多在肝硬化的

基础上<sup>[11]</sup>。本研究发现 APRI、FIB-4 及 AP 指数与乙肝相关 HCC 的发生有关,可能由于 HCC 的发生多有严重的肝纤维化基础。本研究发现 AFP 独立使用时,对乙肝相关 HCC 的预测效果有时较差。但与个别肝纤维化指标结合后其预测灵敏度显著升高,尤其 AFP 结合 AP 指数的预测灵敏度高达 94%以上,弥补了 AFP 预测灵敏度较低的不足,提示其在检出诊断方面的价值较为突出。对 50 岁以下乙肝肝硬化患者,AFP 对其发生 HCC 的检测作用较为突出,结合 FIB-4 指标后灵敏度提高有限;对 50~59 岁者,APRI 和 FIB-4 指数与 AFP 结合后显著提高了检出乙肝相关 HCC 的能力,弥补了单一使用 AFP 检出率低的不足;而对 60 岁及以上乙肝肝硬化患者,AP 指数与 AFP 结合后大大提高了 HCC 的检出率。

本研究结果与既往结论<sup>[6,12]</sup>基本一致,不同之处

可能与入种差异及本研究纳入病例数较少有关。此外, Demir 等<sup>[13]</sup>研究表明, FIB-4  $\geq 1.25$  的乙肝患者发生 HCC 的概率显著增加, 而 Suh 等<sup>[5]</sup>研究则认为是 FIB-4  $\geq 2.4$ 。这与本研究结果不尽相同, 主要考虑本研究纳入的乙肝患者均有肝硬化基础, 从而导致 FIB-4 整体较高。

综上所述, 无创肝纤维化指标与乙肝相关 HCC 密切相关, 且 AFP 结合上述个别无创肝纤维化指标对乙肝相关 HCC 预测的灵敏度优于单独使用 AFP, 可提高 HCC 临床早期诊断率, 对 HCC 的发生做到早发现、早治疗。

#### 参考文献:

- [1] 吕桂帅, 陈磊, 王红阳. 我国肝癌研究的现状与背景[J]. 生命科学, 2015, 27(3): 237
- [2] Gupta S, Bent S, Kohlwe J. Test characteristics of alpha-fetoprotein for detecting hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C. A systematic review and critical analysis[J]. Ann Intern Med, 2003, 139(1): 46
- [3] Hann H W, Wan S, Lai Y, et al. Aspartate aminotransferase to platelet ratio index as a prospective predictor of hepatocellular carcinoma risk in patients with chronic hepatitis B virus infection[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2015, 30(1): 131
- [4] Lin Y J, Lee M H, Yang H I, et al. Predictability of liver-related seromarkers for the risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients[J]. PLoS One, 2013, 8(4): e61448
- [5] Suh B, Park S, Shin D W, et al. High liver fibrosis index FIB-4 is highly predictive of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B carriers[J]. Hepatology, 2015, 61(4): 1261
- [6] Abdelgawad I A. Clinical utility of simple non-invasive liver fibrosis indices for predicting hepatocellular carcinoma (HCC) among Egyptian patients[J]. J Clin Pathol, 2015, 68(2): 154
- [7] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学会. 慢性乙型肝炎防治指南 (2015 更新版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(12): 888
- [8] 沈锋, 张小峰. 原发性肝癌肝切除术质量控制若干问题[J]. 中国实用外科杂志, 2016, 36(1): 11
- [9] Colombo M. Screening for cancer in viral hepatitis[J]. Clin Liver Dis, 2001, 5(1): 109
- [10] Sebastiani G, Tempesta D, Fattovich G, et al. Prediction of oesophageal varices in hepatic cirrhosis by simple serum non-invasive markers: Results of a multicenter, large-scale study[J]. J Hepatol, 2010, 53(4): 630
- [11] Schiff E R, Lee S S, Chao Y C, et al. Long-term treatment with entecavir induces reversal of advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis B[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2011, 9(3): 274
- [12] Alsebaey A, Ahmedy E A. Talin-1 and non-invasive fibrosis models in the assessment of patients with hepatocellular carcinoma [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2016, 17(8): 4077
- [13] Demir M, Grunewald F, Lang S, et al. Elevated liver fibrosis index FIB-4 is not reliable for HCC risk stratification in predominantly non-Asian CHB patients[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(38): e4602

(2016-10-18 收稿)

.....

(上接第 414 页)

- [9] Tumaneng K, Schlegelmilch K, Russell R C, et al. YAP mediates crosstalk between the Hippo and PI (3)K - TOR pathways by suppressing PTEN via miR-29[J]. Nat Cell Biol, 2012, 14(12): 1322
- [10] Richter J D, Sonenberg N. Regulation of cap-dependent translation by eIF4E inhibitory proteins[J]. Nature, 2005, 433(7025): 477
- [11] Markowska A, Pawalowska M, Lubin J, et al. Signalling pathways in endometrial cancer[J]. Contemp Oncol (Pozn), 2014, 18(3): 143
- [12] Codelia V A, Irvine K D. Hippo signaling goes long range[J]. Cell, 2012, 150(4): 669
- [13] Abylkassov R, Xie Y. Role of Yes-associated protein in cancer: An update[J]. Oncol Lett, 2016, 12(4): 2277
- [14] Tsujiura M, Mazack V, Sudol M, et al. Yes-associated protein (YAP) modulates oncogenic features and radiation sensitivity in endometrial cancer[J]. PLoS One, 2014, 9(6): e100974
- [15] Barron D A, Kagey J D. The role of the Hippo pathway in human disease and tumorigenesis[J]. Clin Transl Med, 2014, 3: 25
- [16] Steinhardt A A, Gayyed M F, Klein A P, et al. Expression of Yes-associated protein in common solid tumors[J]. Hum Pathol, 2008, 39(11): 1582
- [17] Moschetta M, Reale A, Marasco C, et al. Therapeutic targeting of the mTOR-signalling pathway in cancer: benefits and limitations[J]. Br J Pharmacol, 2014, 171(16): 3801
- [18] Tapia O, Riquelme I, Leal P, et al. The PI3K/AKT/mTOR pathway is activated in gastric cancer with potential prognostic and predictive significance[J]. Virchows Arch, 2014, 465(1): 25

(2016-12-06 收稿)