

临床研究

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.001952

肝硬化相关血清学指标与 Child-Pugh 分级的关系

李丹丹,杜燕娥,段亮,李朴,麦力,王玘

(重庆医科大学附属第二医院检验科,重庆 400010)

【摘要】目的:探究肝硬化相关血清学指标与肝硬化 Child-Pugh 分级之间的关系和临床意义。**方法:**收集重庆医科大学附属第二医院感染科 2016 年 7 月至 2017 年 4 月间肝硬化患者血清 235 例,其中 Child-Pugh A 组 55 例,B 组 90 例,C 组 90 例,以及同期健康体检人群 35 例,分别检测肝功能、肝纤维化、血小板计数等指标并分析其特征。**结果:**透明质酸(hyaluronic acid,HA)、层粘连蛋白(laminin, LN)、Ⅲ型胶原蛋白(type Ⅲ collagen,PC-Ⅲ)、Ⅳ型胶原蛋白(type Ⅳ collagen,Ⅳ-C)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、丙氨酸氨基转移酶(alanyl aminotransferase, ALT)及天门冬氨酸氨基转移酶与血小板计数比(aspartate aminotransferase to platelet ratio index, APRI)指数之间差异均具有统计学意义($P<0.05$)。HA、PC-Ⅲ、Ⅳ-C、LN 和 AST 指标对预测肝硬化的曲线下面积(AUC)分别为 0.910、0.804、0.833、0.753、0.730。HA、PC-Ⅲ、Ⅳ-C 与 Child-Pugh 分级呈高度正相关($r>0.7, P<0.01$),APRI 与分级呈显著性正相关($0.4<r<0.7, P<0.05$)。**结论:**HA、PC-Ⅲ、Ⅳ-C、APRI 可作为 Child-Pugh 分级的潜在临床指标,这将有助于临床更好地制定诊疗方案及预后评估。

【关键词】肝硬化;血清学指标;Child-Pugh 分级

【中图分类号】R446.1

【文献标志码】A

【收稿日期】2018-07-23

Correlation between serological markers for liver cirrhosis and Child-Pugh class

Li Dandan, Du Yane, Duan Liang, Li Pu, Mai Li, Wang Ding

(Medical Laboratory, the Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To investigate the correlation between serological markers for liver cirrhosis and Child-Pugh class and its clinical significance. **Methods:** A total of 235 patients with liver cirrhosis who were treated in Department of Infectious Diseases in The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University from July 2016 to April 2017 were enrolled, among whom 55 had Child-Pugh class A cirrhosis, 90 had Child-Pugh class B cirrhosis, and 90 had Child-Pugh class C cirrhosis, and 35 individuals who underwent physical examination during the same period of time were enrolled as controls. The indices including liver function parameters, liver fibrosis indices, and platelet count were measured and analyzed. **Results:** There were significant differences between the two groups in hyaluronic acid(HA), laminin(LN), type Ⅲ collagen(PC-Ⅲ), type Ⅳ collagen(Ⅳ-C), aspartate aminotransferase(ALT), alanine aminotransferase(ALT), and aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index(APRI) ($P<0.05$). HA, PC-Ⅲ, Ⅳ-C, LN, and AST had an area under the ROC curve of 0.910, 0.804, 0.833, 0.753, and 0.730, respectively. HA, PC-Ⅲ, and Ⅳ-C were positively correlated with Child-Pugh class ($r>0.7, P<0.01$), and APRI was positively correlated with Child-Pugh score ($0.4<r<0.7, P<0.05$). **Conclusion:** HA, PC-Ⅲ, Ⅳ-C, and APRI can be used as potential clinical indices for Child-Pugh class, which will help to better develop diagnosis and treatment regimens and perform prognostic evaluation.

【Key words】liver cirrhosis; serological maker; Child-Pugh class

肝硬化是各种慢性肝病的最终阶段,是临床病理变化较复杂的动态过程,伴有多种并发症^[1]。在我

国,肝硬化以乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)和丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染为主要原因^[2-3]。2014 年数据显示,肝硬化排名居全球疾病导致死亡因素的第 14 位^[4]。目前临床上根据肝硬化患者的腹水量、血清总胆红素、白蛋白、凝血酶原时间和处于肝性脑病的阶段情况,采用改良 Child-Pugh 评分对肝功能进行分级并评估进展。其评分越

作者介绍:李丹丹,Email: ldd696@126.com,

研究方向:肝炎及肝硬化的临床诊断与疗效监测。

通信作者:王玘,Email: tinawang2005@163.com。

基金项目:重庆市教委资助项目(编号:KJ1600220)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20190103.1325.006.html>

(2019-01-15)

高(即从 A 到 C 级),病情越重。但由于患者的一般状况通常不易计分,致使不能准确、及时有效地对肝硬化患者进行评估,进而影响临床疗效。因此,引入新的评估指标对肝硬化患者的临床治疗、预后评估具有重要意义。

肝活检用于肝硬化诊断具有一定优势,但取样的差异性、有创性等因素限制了其临床应用。目前,临床上虽可通过瞬时弹性肝脏硬度测定对肝硬化程度进行较为精准的判定,但该方法具有多种局限性且存在诊断灰区等^[6]。而血清标志物具有参数简单、易于检测、成本低廉等优点。目前常用的肝功检测指标有 20 余项,大致分为肝功能检测和肝纤维化检查。

本研究通过统计分析肝硬化患者的多项血清学指标,分析肝硬化与 Child-Pugh 分级之间的关系及诊断能力,旨在对患者进行更准确分级,评估肝功能储备情况,指导临床诊疗。

1 资料与方法

1.1 临床资料

1.1.1 研究对象 将 2016 年 7 月至 2017 年 4 月在重庆医科大学附属第二医院感染科确诊为肝硬化的患者 235 例,作为肝硬化组。纳入标准:参照《2015 年日本胃肠病学会肝硬化循证医学临床实践指南》^[6]综合诊断为肝硬化的患者,且近 3 个月未服用保肝药物,入院前未接受过抗病毒或抗纤维化治疗。排除标准:病史及病例资料不明确、具有先天遗传代谢疾病、自身免疫性肝病等其他类型的肝脏疾病患者;合并肥胖、严重血液及器官脏器疾病及其他部位恶性肿瘤者;以及妊娠、哺乳期女性。选择同期健康体检人群 35 例,均排除血液系统疾病、肾脏及肝胆系统疾病,作为对照组。

1.1.2 一般资料 共选取符合纳入标准的患者 235 例,男性 180 名,女性 55 名,并将上述患者根据血清中白蛋白、总胆红素、凝血酶原时间、有无腹水情况,以及肝性脑病情况 5 项指标,按照 Child-Pugh 标准进行评分分级,5~6 分为 A 级,7~9 分为 B 级,≥10 分为 C 级。

1.2 研究方法

各组患者均隔夜空腹 8 h 以上,入院后未进行用药前采集首次静脉血,分别采用日立 HITACHI7600-210 全自动生

化分析仪、AutoLumoA2000 全自动化学发光免疫分析仪、日本 SYSMEX4000i 全自动血细胞分析仪进行相关实验室血清学指标检测。包括肝纤谱:透明质酸(hyaluronic acid,HA)、层粘连蛋白(laminin, LN)、Ⅲ型胶原蛋白(type Ⅲ collagen, PC-Ⅲ)、Ⅳ型胶原蛋白(type Ⅳ collagen, IV-C);肝功能指标:丙氨酸氨基转移酶(alanyl aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、 γ -谷氨酰基转移酶(γ -glutamyl transferase, GGT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP);血常规:血小板(platelet, PLT);计算天门冬氨酸氨基转移酶与血小板计数比(aspartate aminotransferase to platelet ratio index, APRI)、GGT-PLT 比值指数(γ -glutamyl transpeptidase to platelet ratio index, GPRI)以及年龄-PLT 比值指数(age-platelet index, API)。

1.3 统计学方法

检测数据使用 SPSS 20.0 统计学软件进行分析。计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)来表示,并用单因素方差分析对数据进行统计分析,检验水准 $\alpha=0.05$ 。运用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析各项血清学指标对肝硬化的诊断价值。运用 Spearman 相关性分析了解各项肝硬化实验室血清学指标与 Child-Pugh 分级的相关性。

2 结果

235 例肝硬化病人 Child-Pugh 评分分级为 A、B、C 3 组后,与对照组在年龄、性别两方面的情况描述见表 1。

对各项指标作 ROC 曲线,经过分析得出:除 PLT、GGT、ALP 以外,其余各个指标的曲线下面积均在 0.6 以上,对肝硬化具有一定的诊断价值。其中肝纤维 4 项和 AST 指标对预测肝硬化的 ROC 曲线下面积均达 0.7 以上($P<0.05$),其中 HA 诊断的 AUC 为 0.910 ± 0.019 , LN 诊断的 AUC 为 0.753 ± 0.032 , PC-Ⅲ诊断的 AUC 为 0.804 ± 0.030 , IV-C 诊断的 AUC 为 0.833 ± 0.026 。具体情况详见表 2。

4 组间比较,可以发现在肝纤维化 4 项(HA、LN、PC-Ⅲ、IV-C),肝功能指标(AST、ALT、GGT、ALP), PLT、APRI、GPRI 及 API 差异均具有统计学意义($P<0.05$)。在 3 组不同患者间比较各项检测值, HA、LN、PC-Ⅲ、IV-C、AST、ALT 及 APRI 之间差异均具有统计学意义($P<0.05$)。而 GGT、ALP、PLT、GPRI 及 API 等各组间差异无统计学意义($P>0.05$)。随着 Child-Pugh 分级的上升, HA、LN、PC-Ⅲ、IV-C、AST、ALT、APRI 的值都升高。但 GGT、ALP、API、GPRI 的变化则与分级情况不平行。详见表 3。

表 1 病例组与对照组一般情况($n, \%, \bar{x} \pm s$)

一般资料	对照组 ($n=35$)	Child-Pugh A ($n=55$)	Child-Pugh B ($n=90$)	Child-Pugh C ($n=90$)
性别(男/女)	20/15	43/24	72/18	63/27
年龄(岁)	47.13 ± 10.31	54.36 ± 11.47	55.19 ± 12.86	49.85 ± 11.61
Child-Pugh 评分	/	5.54 ± 0.50	7.94 ± 0.89	10.91 ± 0.96

表 2 肝硬化各指标曲线下面积

指标	曲线下面积	标准差	P 值	灵敏度	特异度	95%CI	
						下限	上限
HA	0.910	0.019	0.000	0.910	0.782	0.872	0.948
LN	0.753	0.032	0.000	0.808	0.596	0.690	0.816
PC-Ⅲ	0.804	0.030	0.000	0.756	0.699	0.747	0.862
Ⅳ-C	0.833	0.026	0.000	0.846	0.673	0.781	0.885
AST	0.730	0.034	0.000	0.769	0.603	0.663	0.797
ALT	0.658	0.040	0.000	0.667	0.635	0.578	0.737
GGT	0.504	0.039	0.925	0.795	0.288	0.427	0.580
ALP	0.567	0.037	0.094	0.897	0.308	0.494	0.641
PLT	0.471	0.040	0.467	0.987	0.051	0.393	0.549

表 3 对照组与 Child-Pugh 分组各项指标 ($\bar{x} \pm s$)

指标	对照组 (n=35)	Child-Pugh A (n=55)	Child-Pugh B (n=90)	Child-Pugh C (n=90)	F 值	P 值
HA (ng/mL)	53.74 ± 14.54	201.55 ± 109.86	1 018.34 ± 777.28	13 571.58 ± 2 527.38	8.773	0.000
LN (ng/mL)	47.04 ± 20.53	100.64 ± 55.16	171.23 ± 106.03	223.20 ± 93.09	44.317	0.000
PC-Ⅲ (ng/mL)	5.25 ± 2.22	10.52 ± 6.04	15.82 ± 8.15	26.52 ± 14.65	49.850	0.000
Ⅳ-C (ng/mL)	27.72 ± 9.59	102.91 ± 57.67	211.36 ± 154.19	396.47 ± 259.18	51.335	0.000
AST (U/L)	26.14 ± 11.12	75.39 ± 53.94	114.45 ± 105.84	264.46 ± 228.13	14.606	0.000
ALT (U/L)	29.94 ± 20.96	84.86 ± 74.4	117.92 ± 79.93	264.05 ± 188.55	7.527	0.001
GGT (U/L)	34.11 ± 13.32	100.79 ± 88.34	157.23 ± 148.60	133.25 ± 122.85	4.111	0.007
ALP (U/L)	80.22 ± 19.02	138.89 ± 94.33	162.59 ± 106.72	148.36 ± 65.98	5.847	0.001
PLT (10 ⁹ /L)	216.82 ± 52.76	107.23 ± 61.94	90.93 ± 61.82	89.16 ± 50.84	46.491	0.000
APRI	0.32 ± 0.19	0.81 ± 0.28	1.41 ± 1.12	3.08 ± 2.33	22.175	0.000
GPRI	0.12 ± 0.07	1.13 ± 1.01	2.00 ± 1.56	1.87 ± 1.24	6.026	0.001
API	0.24 ± 0.10	0.72 ± 0.54	0.89 ± 0.59	0.77 ± 0.48	14.165	0.000

将 Child-Pugh 分级情况与各个检测指标分别进行 Spearman 双变量相关性分析, HA、PC-Ⅲ、Ⅳ-C 与 Child-Pugh 分级呈高度正相关 ($r > 0.7$), LN、AST、APRI、GPRI 与 Child-Pugh 分级呈显著性正相关 ($0.4 < r < 0.7$) ($P < 0.05$), 详见表 4。

表 4 235 例肝硬化病人各项指标与 Child-Pugh 分级的相关性

指标	r_s 值	P 值
HA (ng/mL)	0.884 ^b	0.000
LN (ng/mL)	0.674 ^b	0.000
PC-Ⅲ (ng/mL)	0.705 ^b	0.000
Ⅳ-C (ng/mL)	0.771 ^b	0.000
AST (U/L)	0.575 ^b	0.000
ALT (U/L)	0.350 ^b	0.000
GGT (U/L)	0.286 ^b	0.000
ALP (U/L)	0.393 ^b	0.000
PLT (10 ⁹ /L)	-0.378 ^b	0.000
APRI	0.622 ^b	0.000
GPRI	0.412 ^b	0.000
API	0.326 ^{ab}	0.000

注: a, 相关性显著 (双尾, $P < 0.05$); b, 相关性显著 (双尾, $P < 0.01$)

3 讨论

HA、LN、PC-Ⅲ、Ⅳ-C 是反映肝纤维化活动性的 4 项血清学标志物。HA 是目前最为敏感的纤维化指标; PC-Ⅲ 与早期肝纤维化程度密切相关, 是肝硬化进展和生存率的早期预测因子^[7]; LN 与肝硬化关系紧密, 能协助判断肝硬化并发症^[7]。Ⅳ-C 是反映基底膜胶原变化的可靠指标^[7], 可将轻度纤维化患者与肝硬化患者较好地地区分开来。已有研究表明, HA、LN、Ⅳ-C 与 Child-Pugh 分级相关^[8]。本研究亦表明肝硬化患者肝纤维化 4 项血清标志物与 Child-Pugh 各个分级关系密切, 其中 HA、PC-Ⅲ、Ⅳ-C 与 Child-Pugh 分级呈显著正相关 ($P < 0.05$), 而 LN 与 Child-Pugh 分级的相关性较弱 ($r = 0.674, P < 0.05$)。提示肝纤维化 4 项血清标志物的水平都与 Child-Pugh 分级呈显著正相关, 可用于综合评估肝硬化患者肝功能损害严重程度。

由于慢性肝病和肝硬化患者体内血小板生成素减少同时伴随脾功能亢进而加速破坏血小板,导致患者血小板减少^[9],并进一步影响肝脏再生功能^[9]。本研究发现肝硬化患者血小板明显减少;随着Child-Pugh分级的上升,血小板也随之减少,但3组间差异并不具有统计学意义($P>0.05$)。表明PLT在肝硬化患者中减少,但与Child-Pugh分级没有显著相关性,或需结合其他指标进一步分析和探讨。

AST、ALT在肝脏中最为丰富。当肝组织发生损伤或者坏死,细胞膜的通透性增高,多种细胞酶释放,使得血清中含量升高。API也被认为是慢性肝病中肝纤维化相关的指标^[12],结果表明以API诊断肝硬化的AUC为0.917,但灵敏度为86.8%,特异度为29.1%,用于诊断肝硬化存在一定的假阳性,所以对Child-Pugh分级的辅助作用不明显。

本次分析结果也表明了随着肝硬化程度的升高,Child-Pugh的分级增大,AST、ALT测定值有统计学差异($P<0.05$),而且差异明显增加。

APRI指数是AST与PLT计数比值,被认为是肝纤维化简单无创的预测指标^[10]。本研究发现APRI与肝硬化患者Child-Pugh的分级呈显著正相关,随着分级增大而水平升高。最近研究也证实APRI诊断肝硬化的准确性和敏感性高于肝纤维化,APRI有助于评估肝硬化的严重程度^[10]。GPRI是评估乙型肝炎患者肝纤维化程度的可靠指标,比APRI的诊断准确度更高^[11]。当肝细胞受损程度严重时,出现“酶胆分离”的情况。随着肝细胞受损程度以及年龄的增长,ALT和TBIL水平升高(大于正常范围上限的3倍)可能会影响GPRI的诊断准确性^[11]。因此,本研究发现Child-Pugh B级和C级时,GPRI并没有出现明显增长,这可能与C级组的ALT或TBIL相对较高有关,对Child-Pugh分级的诊断AUC降低。本研究表明,比较GPRI与Child-Pugh分级的相关性和平行程度,在临床上GPRI有利于评估肝纤维化程度,而APRI比GPRI更有利于评估肝硬化程度。

ALP广泛存在于全身各个组织,经肝胆系统排泄。少数肝硬化患者肝组织坏死严重,产生ALP的能力下降。这能够解释本次结果中Child-Pugh C级患者ALP平均含量比B级低。血清GGT主要来自肝胆系统,当肝内合成亢进和胆汁排出受阻时,GGT明显增高^[13]。因此GGT、ALP与肝硬化的病变程度

没有明显直接关系。

综上所述,HA、PC-Ⅲ、Ⅳ-C、APRI可作为Child-Pugh分级的潜在临床指标,对评价肝硬化程度、判断肝脏储备、制定诊疗计划及预后评估具有重要的临床意义。

参 考 文 献

- [1] Garcia-Tsao G, Friedman S, Iredale J, et al. Now there are many (stages) where before there was one: in search of a pathophysiological classification of cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2010, 51(4): 1445-1449.
- [2] Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, et al. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data[J]. *J Hepatol*, 2013, 58(3): 593-608.
- [3] 吴钦梅, 尤红. 中国乙型病毒性肝炎肝硬化研究现状[J]. *中国病毒病杂志*, 2014, 4(1): 7-10.
- [4] Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis[J]. *Lancet*, 2014, 383(9930): 1749-1761.
- [5] Cassinotto C, Boursier J, De Lédinghen V, et al. Liver stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: a comparison of supersonic shear imaging, FibroScan and ARFI with liver biopsy[J]. *Hepatology*, 2016, 63(6): 1817-1827.
- [6] 张红, 韩静, 张晓岚. 《2015年日本胃肠病学会肝硬化循证医学临床实践指南》摘译[J]. *临床肝胆病杂志*, 2016, 32(9): 1659-1663.
- [7] Lou X, Hou Y, Cao H, et al. Clinical significance of decoy receptor 3 upregulation in patients with hepatitis B and liver fibrosis[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(1): 1147-1154.
- [8] Qi X, Liu X, Zhang Y, et al. Serum liver fibrosis markers in the prognosis of liver cirrhosis: a prospective observational study[J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22: 2720-2730.
- [9] Kurokawa T, Zheng YW, Ohkohchi N. Novel functions of platelets in the liver[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 31(4): 745-751.
- [10] El Serafy MA, Kassem AM, Omar H, et al. APRI test and hyaluronic acid as non-invasive diagnostic tools for post HCV liver fibrosis: systematic review and meta-analysis[J]. *Arab Journal of Gastroenterology*, 2017, 18(2): 51-57.
- [11] Wang RQ, Zhang QS, Zhao SX, et al. Gamma-glutamyl transpeptidase to platelet ratio index is a good noninvasive biomarker for predicting liver fibrosis in Chinese chronic hepatitis B patients[J]. *J Int Med Res*, 2016, 44(6): 1302-1313.
- [12] Li MR, Zheng HW, Lu JH, et al. Serum hepatitis B core antibody titer use in screening for significant fibrosis in treatment-naïve patients with chronic hepatitis B[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(7): 11063-11070.
- [13] Kunutsor SK. Gamma-glutamyltransferase—friend or foe within? [J]. *Liver Int*, 2016, 36(12): 1723-1734.

(责任编辑:唐秋姗)