

血清学指标诊断肝纤维化的研究进展

张引, 解琴, 尤丽英*

昆明医科大学附属甘美医院, 云南 昆明

收稿日期: 2022年3月2日; 录用日期: 2022年4月19日; 发布日期: 2022年4月27日

摘要

不同病因所致的慢性肝病(chronic Liver Disease, CLD)正在逐渐危害我们人类的生命健康, 如果不及时进行干预, 最终会引起肝脏纤维化、肝硬化、肝癌甚至死亡。肝纤维化的形成和积累是导致发展性肝病的常见途径; 所以, 临床上早期发现、早期诊断肝纤维化对于临床实践中患者的管理至关重要。目前临床上诊断肝纤维化的“金标准”是肝活检, 然而“金标准”也并非完美无缺, 存在一定风险, 比如: 侵袭性、采样误差、并发症(出血、感染等)、重复性差、不利于动态观察病情变化等。为了更好的避开这些弊端, 减轻患者的痛苦、经济负担、社会负担以及改善患者的生活质量, 一些易于计算的血清学诊断模型应运而生, 给患者带来了福音, 也给临床医生带来了极大的便利, 便于动态观察纤维化程度, 动态观察患者病情变化。迄今为止已有肝纤4项、数个无创诊断模型、蛋白质等血清学指标在慢性肝病、肝纤维化患者中得到评价。本文就血清学无创指标诊断肝纤维化的研究进展做一综述。

关键词

肝活检, 血清学指标, 慢性肝病, 肝纤维化

Research Progress of Serological Index in Diagnosis of Liver Fibrosis

Yin Zhang, Qin Xie, Liying You*

Department of General Practice, The Affiliated Calmette Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan

Received: Mar. 2nd, 2022; accepted: Apr. 19th, 2022; published: Apr. 27th, 2022

Abstract

Chronic liver disease (CLD) caused by different etiologies is gradually endangering the life and

*通讯作者。

health of human beings. Without timely intervention, it will eventually cause liver fibrosis, cirrhosis, liver cancer and even death. The formation and accumulation of liver fibrosis is a common pathway leading to developmental liver disease. Therefore, early detection and diagnosis of liver fibrosis in clinical practice is of great importance to the management of patients. At present, the "gold standard" for clinical diagnosis of liver fibrosis is liver biopsy. However, the "gold standard" is not perfect, and there are certain risks, such as: invasiveness, sampling error, complications (bleeding, infection, etc.), poor repeatability, not conducive to dynamic observation of disease changes, etc. In order to avoid these disadvantages, the patient's pain, to reduce the economic burden and social burden and improve the patient's quality of life, some is easy to calculate the serological diagnosis model arises at the historic moment, brought the Gospel to patients, also has brought great convenience for clinicians, easy to dynamically observe the degree of fibrosis, dynamic observation of patients condition change. So far, four hepatic fibrosis items, several non-invasive diagnostic models, protein and other serological indicators have been evaluated in patients with chronic liver disease and liver fibrosis. This article reviews the research progress of serological noninvasive indexes in the diagnosis of liver fibrosis.

Keywords

Liver Biopsy, Serological Indicators, Chronic Liver Disease, Liver Fibrosis

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

流行病学数据表明,全世界大约有 1.8 亿患者受到某种形式的 CLD 的影响,其中丙型肝炎病毒(Hepatitis C Virus, HCV)慢性感染在西方国家占主导地位,其次是慢性酒精滥用和(或)与之相关;在亚洲和非洲,慢性乙型肝炎病毒(Hepatitis B Virus, HBV)和 HCV 感染也很普遍,这些患者中有 25%~30%会发展为肝硬化[1]。中国作为慢性肝病高发地区,而全世界每年有 80 余万人死于肝硬化,患病年龄段以 35~50 岁居多男性多于女性[2]。肝纤维化主要是由慢性病毒性肝炎、先天代谢性疾病、自身免疫性肝病、肝豆状核变性等一系列慢性肝脏损伤所引起的肝脏修复过程。是细胞外基质产生与降解失衡的表现,肝纤维化是肝硬化发生发展的早期改变和必经之路,是各种慢性肝病向肝硬化发展的关键步骤,如不及时进行干预,大部分可进展为肝硬化失代偿期、原发性肝癌、肝衰竭,严重影响患者生活质量,甚至危及患者生命[3] [4]。肝纤维化是向肝硬化发展过程中的关键步骤和影响慢性肝病预后的重要环节,已有研究发现,对肝纤维化、早期肝硬化及时有效地干预治疗,可以控制疾病的进展并逆转,如果不能及时有效地干预,将逐步向终末期肝病发展。已有研究发现,对肝纤维化、早期肝硬化及时有效地干预治疗,可以控制疾病的进展并逆转[5] [6] [7]。因此临床上早期诊断及正确评估肝纤维化程度,对于了解患者肝病进展程度、决定治疗及随访疗效均有重要价值。目前诊断肝纤维化的“金标准”仍然是肝穿刺活检,由于其本身存在有创性、取样局限性、患者不易接受、可重复性差、疼痛以及潜在出血风险等问题,限制了它的应用[4] [8]。故临床上迫切需要寻找一种无创性、患者易于接受、重复性好、诊断价值高、简单易行、准确度高的诊断及评价体系,用于早期评估肝纤维化程度[9] [10]。目前肝纤维化的无创诊断已成为研究热点[11]。

2. 直接血清学诊断指标

是细胞外基质(Extracellular Matrix, ECM)在产生和降解途径中产生的指标, 包括 ECM 成分及其裂解物、胶原酶类和细胞因子等, 即“直接”指标, 能够间接反映肝纤维化程度。包括透明质酸(Hyaluronic Acid, HA)、层粘连蛋白(Laminins, LN)、IV 型胶原(IV Collagen, IV-C)和 III 型前胶原氨基末端肽(III Amino Terminal Peptide of Procollagen, PIIINP)等, 以上四种即经典的“肝纤四项”[12][13]。HA 是肝细胞外间质产生的一种蛋白多糖, 由成纤维细胞合成, 能够间接预测肝细胞功能; LN 是基底膜成分中的主要糖蛋白, 大量沉积在基底膜可以引起肝窦毛细血管化, 血清中的含量能够反映基底膜更新状况, 能够反映肝纤维化的严重程度; PIIINP 能够反映肝脏胶原合成情况, 其含量升高提示活动性肝纤维化增生; IV-C 是构成基底膜的主要成分, 其含量增加能够作为肝纤维化生成的一项新指标[12]。一项关于慢性肝病与健康组的对照研究显示: 肝纤 4 项的结果在不同类型慢性肝病中均能反映肝脏损伤状况以及肝纤维化风险程度[13]; 其中透明质酸在临床上最能反映肝纤维化的程度及活动度[14]。一项关于肝豆状核变性肝硬化进展中血清肝纤维 4 项水平变化的回顾性研究发现[15], 在肝纤维化 4 项中仅 HA 能发现肝纤维化进展情况。在肝纤 4 项中单项指标非联合情况下, HA 的阳性率最高, 且是反映乙肝患者肝纤维化严重程度及病情进展最有价值的一项指标[16][17]。但是目前仍缺乏特异性高的肝纤维化血清学指标, 单一血清学指标对诊断肝纤维化效能的准确性有限[18]。

3. 间接血清学指标(血清学诊断模型)

3.1. APRI 模型

2003 年由 Wai 等[19]依据 270 例 CHC 患者中建立, 公式为 APRI 模型 = 天门冬氨酸氨基转移酶 \times 100/(血小板计数 \times 正常肝酶指标); 当患者 APRI 计算值小于 1 则可以排除肝纤维化, 若患者 APRI 计算值大于 2, 考虑肝硬化可能; 用于预测显著纤维化和肝硬化的受试者功能曲线下面积(Area Under the curve, AUROC)分别为 0.80 和 0.89, 诊断的准确度分别为 51%和 81%。有研究验证[20]了 APRI 在乙型肝炎中的作用, 其预测显著纤维化和肝硬化的准确度分别为 76.1%和 79.2%。既往研究表明[21] APRI 识别肝显著纤维化和肝硬化的价值有限。已被证实临床上具有应用价值, 但研究提示用于 HBV 性肝纤维化的诊断准确性较差[22]。

3.2. FIB-4 指数

由 Sterling 等[23]于 2006 年针对 HCV 合并人类免疫缺陷病毒(Human Immunodeficiency Virus, HIV)感染者提出, 当患者 FIB-4 计算值大于 3.25 可以诊断进展期肝纤维化, 当计算值小于 1.45 时, 进展期纤维化。Kim BK 等[24]纳入 668 例 CHB 患者进行回顾性研究, 表明 FIB-4 指数预测显著纤维化期、进展期纤维化及早期肝硬化的 AUROC 分别为 0.865、0.910 和 0.926, 可以减少 70.5%患者行肝穿刺活检。该指数是评估肝纤维化最廉价且有效的指标[25], 一项荟萃分析表明[26] FIB-4 指数评价进展期肝纤维化, 与肝组织病理结果的一致性为 82.1%, 对于检测乙型病毒性肝炎患者进展期纤维化和肝硬化具有重要价值, 但在排除纤维化和肝硬化方面准确性欠佳。但是诊断早期肝纤维化的准确性及诊断价值不高(灵敏度 = 54.55%, AUROC = 0.690) [27]。

3.3. GPR 模型

在 2016 年 Lemoine 等[28]人在非洲的一项研究, 首次提出 γ -谷氨酰转肽酶/血小板(γ -Glutamyl Transpeptidase Plateletratio, GPR), 并与 APRI、FIB-4 进行对比研究结果显示, GPR 是一种更准确的评估肝纤维化的

常规模型。但对于该指数的临床应用,目前尚无一致结论[29]。因该指数参数涉及 γ -谷氨酰转肽酶(反映胆汁代谢情况),故在以后的研究中应验证 GPR 对原发性胆汁性肝硬化诊断效能。研究表明[28]:在偏远、资源有限的非洲地区,该模型可作为肝活检及 FT 简单、准确、有效且便宜的替代。但是该模型在不同地区、不同人群中是否同样适用却有待验证。

3.4. S 指数

最早是由来自中国上海的学者 Zhou 等[30]于 2010 年提出,该研究以 386 名慢性乙型肝炎患者为研究对象,构建出诊断肝纤维化的模型,并进行验证。在验证集中对于显著纤维化预测曲线下面积为 0.812,在预测进展性纤维化方面 AUROC 是 0.890。对于 S 指数的研究验证,目前临床上并未得出明确的结论,而且大部分局限在中国慢性乙肝人群中,且不同地区研究者得出的结果偏差较大,尚需进一步研究不同病因的临床应用价值[26]。

3.5. Forns 指数

由 Forns 等[31]对 476 例未经治疗 HCV 感染者研究得出的肝纤维化预测模型,参数包含年龄、转氨酶、胆固醇和 PLT,该模型中 AUROC 可用于预测明显的纤维化。根据 Scheuer 分类,诊断肝纤维化在 F2~F4 之间的 AUROC 为 0.86,此外在对 HIV/HCV 合并感染的住院患者肝纤维化分级评估中已确认该指数诊断的准确性[32]。但是在诊断不同病因肝纤维化时,是否具有同样的诊断价值,目前尚未达成一致。

3.6. King 指数

该指数最早是由 Cross 等[25]发现并用于 HCV 感染患者动态观察肝纤维化严重程度的一项测试,King 指数的最佳截断值是 16.7,敏感度与特异度分别为 86%、80%,此指数用于临床判定大于或等于 F2 期肝纤维化价值较高,但不能区分 F0 与大于或者等于 F1 的肝纤维化患者,该研究表明 King 指数是一项准确的测试,可预测 HCV 患者的明显纤维化与肝硬化。对于 King 指数的研究验证,目前临床上并未得出明确的结论,而且大部分局限在慢性丙型肝炎患者中,不同地区研究者得出的结果偏差较大,尚需进一步研究不同病因的临床应用价值。

4. 蛋白类诊断指标

血清高尔基体跨膜糖蛋白 73 (Serum Golgi Quambrane Glycoprotein, GP73): 最早是由 Kladney 等[33]人在 2000 年提出,结肠、脾脏、前列腺、小肠、肺等多器官表达,在正常肝脏中,仅仅在胆管细胞中持续表达,在肝细胞中不表达或表达很弱。国内外研究证实,任何病因所导致的肝纤维化患者血清中都可检测该指标升高,且与肝纤维化严重程度存在明显相关性,随肝纤维化分期增加而升高[34]。且不同病因所致肝硬化的组间比较结果显示:GP73 无明显差异,提示该指标可作为预测肝纤维化严重程度的指标[35]。

综上所述,血清学指标在评估肝纤维化不同分期存在一定价值,但是单项指标具有自身局限性,在判断肝纤维化程度上可能会出现遗漏现象,在精确分期上会存在一定误差。多项研究表明[36] [37],影像学联合血清学指标可提高诊断肝纤维化的准确性、特异度以及灵敏度。虽然血清学指标目前还不能取代肝穿刺活检作为诊断肝纤维化的“金标准”,但可以为临床早期肝纤维化提供经济、实用、无创的诊断依据,并且利于肝纤维化患者治疗过程中的动态观察,帮助临床医生评估病情。

基金项目

昆明医科大学研究生创新项目基金。

参考文献

- [1] Oguzhanoglu, A., Tülay, K., Ortaç, R. and Bülent, T. (2014) Cellular and Molecular Mechanisms in Liver Fibrogenesis. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **548**, 20-37. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2014.02.015>
- [2] 任蓓蓓, 杨婧, 安文慧, 郑杰, 杨秋瑾. 瞬时弹性成像在慢性肝病中的临床应用进展[J]. 中国现代医药杂志, 2020, 22(2): 89-93.
- [3] 沈斐斐, 陆伦根. 瞬时弹性成像技术在慢性肝病肝纤维化诊断中的应用进展[J]. 实用肝脏病杂志, 2016, 19(5): 620-623.
- [4] Weiskirchen, R. and Tacke, F. (2016) Liver Fibrosis: From Pathogenesis to Novel Therapies. *Digestive Diseases*, **34**, 410-422. <https://doi.org/10.1159/000444556>
- [5] 聂青和. 肝纤维化的逆转策略及研究现状[J]. 世界华人消化杂志, 2005, 13(10): 1165-1174.
- [6] 沈鼎明. 肝纤维化的发生机制[J]. 中华肝脏病杂志, 2000, 8(4): 241.
- [7] 黄艳, 黄成, 李俊. 肝纤维化病程中 Kupffer 细胞分泌的细胞因子对肝星状细胞活化增殖、凋亡的调控[J]. 中国药理学通报, 2010, 26(1): 9-13.
- [8] 凌文武, 卢强, 邱婷婷, 罗燕. 肝纤维化的超声诊断应用进展[J]. 四川医学, 2017, 38(5): 585-588.
- [9] 张悦, 粟兴洋, 谢静怡, 潘珏, 纪泛扑. 《欧洲肝病学会临床实践指南: 评估肝脏疾病严重程度及预后的无创检测(2021年更新)》摘译[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(11): 2550-2554.
- [10] Sebastiani, G., Ghali, P., Wong, P., Klein, M.B., Deschenes, M. and Myers, R.P. (2014) Physicians' Practices for Diagnosing Liver Fibrosis in Chronic Liver Diseases: A Nationwide, Canadian Survey. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **28**, 23-30. <https://doi.org/10.1155/2014/675409>
- [11] 杨二娜, 曹武奎. 肝纤维化无创诊断的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(11): 2209-2213.
- [12] 盖美茹, 张华珍, 程爱玲, 张国强. 肝纤维化血清学指标与病毒性肝炎肝功能损害程度的关系[J]. 中国全科医学, 2003, 6(10): 824-825.
- [13] 李宝, 王登峰, 孙彦峰. 不同类型人群血清中肝纤维四项检测结果分析[J]. 临床医学研究与实践, 2020, 5(17): 105-106 + 109-109.
- [14] 庄云英, 张海燕, 曾清芳. 慢性乙型肝炎肝纤维化的无创诊断研究进展[J]. 肝脏, 2021, 26(1): 84-87.
- [15] 张波克, 周导, 朱俊, 等. 血清肝纤维化四项在肝豆状核变性肝硬化进展中的变化及临床价值[J]. 中国临床研究, 2020, 33(7): 900-903.
- [16] 贾海英, 郭淑丽, 王玲玲, 黄睿, 黄国虹, 王昌敏. 血清肝纤维化指标在慢性乙型肝炎不同阶段中的对比分析[J]. 实验与检验医学, 2020, 38(6): 1077-1078 + 1103-1103.
- [17] 赵佳强, 路佳益, 张振林. 对肝纤维化过程中相关指标的研究探讨[J]. 保健文汇, 2020(12): 226-227.
- [18] 中华医学会肝病学会, 中华医学会消化病学分会, 中华医学会感染病学分会. 肝纤维化诊断及治疗共识(2019年)[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(10): 2163-2172.
- [19] Wai, C.T., Greenon, J.K., Fontana, R.J., et al. (2003) A Simple Noninvasive Index Can Predict Both Significant Fibrosis and Cirrhosis in Patients with Chronic Hepatitis C. *Hepatology*, **38**, 518-526. <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50346>
- [20] Giada, S., Alessandro, V., Maria, G. and Alfredo, A. (2007) Sequential Algorithms Combining Non-Invasive Markers and Biopsy for the Assessment of Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis B. *World Journal of Gastroenterology*, **13**, 525-531. <https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i4.525>
- [21] Jin, W.W., Lin, Z.H., Xin, Y.N., Jiang, X.J., Dong, Q.J. and Xuan, S.Y. (2012) Diagnostic Accuracy of the Aspartate Aminotransferase-to-Platelet Ratio Index for the Prediction of Hepatitis B-Related Fibrosis: A Leading Meta-Analysis. *BioMed Central*, **12**, Article No. 14. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-12-14>
- [22] 陆伦根, 曾民德. 肝纤维化的诊断和评估[J]. 中华肝脏病杂志, 2005, 13(8): 603-604.
- [23] Richard, K.S., Lissen, E., Clumeck, N., et al. (2006) Development of a Simple Noninvasive Index to Predict Significant Fibrosis in Patients with HIV/HCV Coinfection. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, **43**, 1317-1325. <https://doi.org/10.1002/hep.21178>
- [24] Kim, B.K., Kim, D.Y., Park, J.Y., et al. (2010) Validation of FIB-4 and Comparison with Other Simple Noninvasive Indices for Predicting Liver Fibrosis and Cirrhosis in Hepatitis B Virus-Infected Patients. *Liver International*, **30**, 546-553. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2009.02192.x>
- [25] Cross, T.J., Rizzi, P., Berry, P.A., Bruce, M., Portmann, B. and Harrison, P.M. (2009) King's Score: An Accurate

- Marker of Cirrhosis in Chronic Hepatitis C. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, **21**, 730-738. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e32830dfcb3>
- [26] Keyur, P. Giada, S. (2020) Limitations of Non-Invasive Tests for Assessment of Liver Fibrosis. *JHEP Reports*, **2**, Article ID: 100067. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100067>
- [27] 高楠, 杨若男, 孟真, 王万海. 无创肝纤维化检测结果与慢性乙型肝炎肝纤维化程度的相关研究[J]. 东南大学学报(医学版), 2019, 38(2): 269-273.
- [28] Lemoine, M., Shimakawa, Y., Nayagam, S., *et al.* (2016) The Gamma-Glutamyl Transpeptidase to Platelet Ratio (GPR) Predicts Significant Liver Fibrosis and Cirrhosis in Patients with Chronic HBV Infection in West Africa. *Gut*, **65**, 1369-1376. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309260>
- [29] 王海莉, 贾因荣. APRI、GPR1、FIB-4 在诊断慢乙型肝炎脏纤维化及肝癌中的临床应用价值[J]. 山西医科大学学报, 2018, 49(6): 650-654.
- [30] Zhou, K., Gao, C.F., Zhao, Y.P., *et al.* (2010) Simpler Score of Routine Laboratory Tests Predicts Liver Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis B. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **25**, 1569-1577. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2010.06383.x>
- [31] Forns, X., Ampurdanès, S., Llovet, J.M., *et al.* (2002) Identification of Chronic Hepatitis C Patients without Hepatic Fibrosis by a Simple Predictive Model. *Hepatology*, **36**, 986-992. <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.36128>
- [32] 刘红虹, 福军亮, 洪智贤, 等. 肝纤维化血清学无创检测研究进展[J]. 传染病信息, 2021, 34(4): 347-352.
- [33] Kladney, R.D. (2000) GP73, a Novel Golgi-Localized Protein Upregulated by Viral Infection. *Gene*, **249**, 53-65. [https://doi.org/10.1016/S0378-1119\(00\)00136-0](https://doi.org/10.1016/S0378-1119(00)00136-0)
- [34] 罗双艳, 钟丽坤, 张国, 蒋长秀, 宋怀宇. 血清高尔基体蛋白 73、血清诊断模型 APRI 及声辐射力脉冲成像技术在慢性乙型肝炎患者肝纤维化程度评估中的价值[J]. 广西医学, 2020, 42(5): 525-528.
- [35] 李佳娜, 郑瑞琦, 李娜, 胡玉琳. 高尔基体蛋白 73 的生物学特征及在肝纤维化和肝硬化中的诊断价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(6): 1361-1364.
- [36] 李莉, 李淑敏, 张志涛, 赵杰. 血清学指标联合瞬时弹性成像对乙型肝炎肝纤维化及食管静脉曲张程度的诊断价值[J]. 浙江医学, 2019, 41(1): 63-66.
- [37] 刘芳, 魏琳, 王珊珊, 黄斌. 瞬时弹性成像技术联合血清学指标对慢性乙型肝炎肝纤维化的诊断价值研究[J]. 中国全科医学, 2016, 19(25): 3039-3044.