

· 临床论著 ·

ROC 曲线评价 AFP 在急性肝衰竭预后中的应用

李雷 林芳 孙李建 黄辉煌 许彪 张军昌 李克

【摘要】 目的 研究 AFP 定量对急性肝衰竭预后的判断价值。**方法** 2009 年 1 月至 2012 年 1 月连续收集在解放军第 302 医院住院的 71 例急性肝衰竭患者。所有患者均行 AFP 定量检测,并随访 3 个月。根据实际预后将患者分为生存组($n=21$)及死亡组($n=50$)。采用独立变量的非参数检验比较生存组和死亡组 AFP 水平;利用 ROC 曲线分析 AFP 水平在评价急性肝衰竭患者预后中的作用,并结合临界值进行四格表分析。**结果** 生存组患者 AFP 水平($186 \mu\text{g/L}$)明显高于死亡组($36.5 \mu\text{g/L}$, $P=0.004$)。通过 ROC 分析显示,以 $121 \mu\text{g/L}$ 作为急性肝衰竭预后好转判断的临界值时,其曲线下面积(AUC)达到 0.719,灵敏度和特异度分别为 0.714 和 0.700,对预后判断的准确率为 0.714,阳性预测值为 50%,阴性预测值为 85.4%。**结论** AFP 水平 $121 \mu\text{g/L}$ 是急性肝衰竭患者预后判断的临界值,其灵敏度和特异度、准确率较好,阴性预测值较高。

【关键词】 肝功能衰竭,急性; 甲胎蛋白类; 预后; ROC 曲线

Assess the value of the AFP level for the prognosis of acute liver failure disease with ROC curve LI Lei, LIN Fang, SUN Li-jian, HUANG Hui-huang, XU Biao, ZHANG Jun-chang, LI Ke. The Intensive Care Center of The 302 Military Hospital, Beijing 100039, China

Corresponding author: LI Ke, Email: keli2004@gmail.com

【Abstract】 Objective To assess the value of the AFP (the alpha fetoprotein) level for the prognosis of acute liver failure disease. **Methods** 71 patients with acute liver failure were investigated from 302 Military Hospital during Jan 2009 to Jan 2012. AFP level in serum was detected. All the patients were followed for 3 months. The patients were divided into survivor group ($n=21$) and non-survivor group ($n=50$) according to the outcome. AFP level was compared between survivor group and non-survivor using independent variable non-parameter test and the role of AFP level in the prognosis of the ALF patients were analyzed by the receiver operating characteristic curve (ROC curve) and the fourfold table. **Results** AFP level in survivor group ($186 \mu\text{g/L}$) was much higher than non-survivor ($36.5 \mu\text{g/L}$, $P=0.004$). The cutoff value of the AFP level evaluated by ROC curve was $121 \mu\text{g/L}$. The area under curve (AUC) was 0.719 with the sensibility 0.714 and specificity 0.700, and the accuracy for prognosis was 0.714 with the negative predictive value 85.4%, the positive predictive value 50%. **Conclusions** The cutoff value of the AFP level for the prognosis of acute liver failure disease was $121 \mu\text{g/L}$, with a better sensibility, specificity, diagnosis accuracy, and a higher negative predictive value.

【Key words】 Liver failure, acute; alpha-fetoproteins; Prognosis; ROC curve

急性肝衰竭(acute liver failure)表示的是一种综合征,而非某种特定疾病;其病因有多种,病程和临床结局也各不相同,具有少见性、不可预测性以及病程的严重性,这使对 ALF 进行有关的研究颇具挑战性^[1]。检测甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)血液水平变化有利于了解在急性肝衰竭患者中肝细胞再生情况,可以辅助预测急性肝衰竭的预后。已使用的肝病预测指标中,AFP 主要集中在肝癌的病例应用;过去重型肝炎的

预测指标中,也提及 AFP 的指标,但都是将 AFP 人为分层,作为人为分组比较的依据,使得 AFP 对于急性肝衰竭的病例的预测缺乏统计学分组的科学性。本文应用 ROC 曲线寻找 AFP 定量检测在急性肝衰竭预后评价中的临界值。

对象与方法

一、研究对象

急性肝衰竭患者:自 2009 年 1 月以来按照急性肝衰竭诊断标准^[2]的入院 3 d 内完成确诊的患者 71 例。其中,药物性肝炎 34 例,乙型肝炎病毒感染 18 例,戊型肝炎病毒感染 6 例,巨细胞病毒感染 5 例,手术后细菌感染 3 例,原因不明 5 例。男 34 例,女 37 例,年龄

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.02.028

作者单位:100039 北京,解放军总医院军医学院[李雷(博士研究生)];解放军第 302 医院重症监护中心(李雷、林芳、孙李建、黄辉煌、许彪、张军昌、李克)

通讯作者:李克,Email:keli2004@gmail.com

3~80岁,平均49.5岁。按随访3个月转归情况将患者分为生存组(21例)和死亡组(50例)。

二、方法

1. 治疗方法:按照中国2006年《肝衰竭诊疗指南》^[3]的治疗原则进行内科综合治疗:一般支持治疗、针对病因和发病机制治疗、防治并发症、人工肝支持治疗等,具体详见指南。

2. 标本采集:确诊患者早晨空腹抽取静脉血2 ml, 4000 r/min离心3 min,取血清即时检测。

3. 检测方法:由我院临检中心统一使用 Cobase 601 电化学发光检测仪(Roche,德国),采用化学发光法检测 AFP 水平。试剂盒为德国 Roche 公司生产,操作严格按照试剂盒说明书进行。

三、疗效标准及排除标准

生存:临床症状明显改善,凝血酶原活动度 > 40%,肝功能血清总胆红素下降50%以上,血清白蛋白 > 30 g/L;死亡:病情恶化后死亡。排除:肿瘤、合并失血性休克、感染性休克、脑出血等致直接死亡的患者。入组患者每周检测 AFP,取最高值作为观察值。

四、统计学处理

计量资料结果以中位数(范围)表示,两组间比较采用独立变量的非参数检验。双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。应用 SPSS 16.0 软件建立 ROC 曲线,计算曲线下面积(AUC),并结合最佳临界值进行四格表分析。

结 果

1. 生存组与死亡组 AFP 水平比较(表1):生存组 AFP 水平明显高于死亡组。

表1 两组 AFP 测定结果比较

组别	例数	AFP [中位数,(范围)]	Z 值	P 值
生存组	21	186(3~20 000)	-2.892	0.004
死亡组	50	36.5(3~864)		

2. AFP 定量检测对急性肝衰竭预后的方法学评价:以 AFP 为检测变量,以分组为状态变量,定义状态变量值为 1,建立 ROC 曲线(图 1),提示:121 $\mu\text{g/L}$ 为最佳临界值,此时的 AUC 面积最大(0.719),提示当 AFP > 121 $\mu\text{g/L}$ 时急性肝衰竭预后好,生存概率高;当 AFP < 121 $\mu\text{g/L}$ 时患者预后差,病死率高。

ROC 曲线分析结果:0.719 为最大 AUC,此时 AUC 的标准误为 0.069, $P = 0.004$ 提示有统计学意义。

3. AFP 预测临界值的四格表分析(表 2):通过 ROC 曲线寻找到的 AFP 最佳临界值为 121 $\mu\text{g/L}$,以

AFP 定量检测 $\geq 121 \mu\text{g/L}$ 为阳性, < 121 $\mu\text{g/L}$ 为阴性,按照临床实际预后来分组,诊断性试验的患病组即等同于本试验的生存组,无病组可等同于本试验的死亡组,根据四格表可计算出以 121 $\mu\text{g/L}$ 为临界值,对急性肝衰竭预后诊断性判断的敏感度为 71.4%、特异度为 70%、误诊率为 30%、漏诊率为 28.6%、阳性预测值为 50%、阴性预测值为 85.4%、准确率为 70.4%。

表2 AFP 临界值对急性肝衰竭预后判断的诊断试验的四格表(例)

AFP 水平	实际临床预后		合计
	生存组	死亡组	
阳性	15	15	30
阴性	6	35	41
合计	21	50	71

注:结果另提示本试验观察组的死亡率为 70.4%

讨 论

急性肝衰竭的诊疗费用高昂,本次研究提示经治疗后其病死率仍高达 70.4%,临床医师需要投入相当多的时间与精力在其诊治工作上,但有相当一部分患者经过积极救治后仍人财两空,给患者家庭带来了沉重的经济负担,甚至并由此产生了一些医患矛盾。因此,为临床补充更为简便、迅速、经济、准确的判断预后的血清学量化指标具有重要意义。

AFP 是胎儿发育早期,由肝脏和卵黄囊合成的一种血清糖蛋白,胎儿出生后不久即消失^[4]。目前肝细胞癌患者血清中 AFP 升高,检测血清中 AFP 是临床上诊断肝癌的重要指标^[5]。过去 AFP 的检测研究主要集中在肝癌方面,而近年来,AFP 定量检测在判断肝细胞再生水平、进而推断重型肝炎预后的临床意义引起广泛关注^[6]。病毒性肝炎、肝硬化患者 AFP 有不同程度的升高,但其水平常 < 300 $\mu\text{g/L}$,AFP 升高的原因,主要是由于受损伤的肝细胞再生而幼稚化,此时肝细胞具有重新产生 AFP 的能力,随着受损肝细胞的修复,AFP 逐渐恢复正常^[7]。近年来国际上认为,根据临床出现黄疸到发生肝性脑病的时间,将急性肝衰竭的概念延伸至 12 周,1 周内的为超急性,4 周内的为急性,12 周内的为亚急性。有国内学者^[8-9]报道了 AFP 水平高的重型肝炎患者恢复较快,预后好,AFP 水平较低或正常范围者预后不良。Du 等^[10]建立的急性肝衰竭预后模型证实了 AFP 可以作为急性肝衰竭预后的判断指标。

既往国内临床研究中,往往将急性、亚急性、慢加急性肝衰竭这三种人群混杂一起作为研究对象,对 AFP 在单一急性肝衰竭患者中的特点没有研究报道;

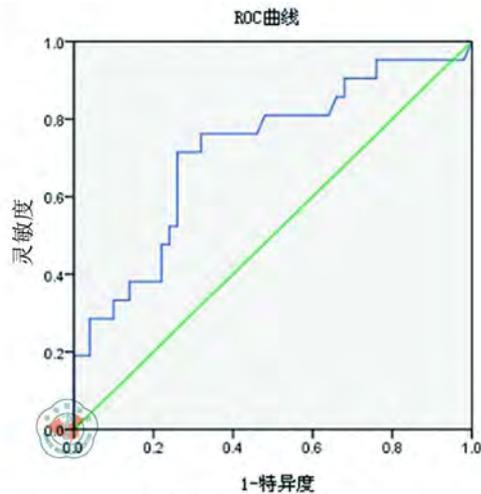


图1 AFP检测的AUC

另外,AFP对于预后的应用往往被人为地、没有充分依据地按高低水平分层,主观的直接以 $>200\ \mu\text{g/L}$ 、 $300\ \mu\text{g/L}$ 、 $400\ \mu\text{g/L}$ 等分组^[8-9,11],并以此作为研究的分组依据,且入组的急性或亚急性病例数仅在十几例水平,其他病例数均用慢性重型肝炎的病例来补充,这是不科学的、不符合统计学原则的。而本研究入组的急性肝衰竭患者达71例,远较其他研究样本量大,更有说服力。

ROC(receiver operating characteristic)即受试者工作特征,是一种全面、科学地评价检测项目的统计学方法,ROC曲线不受患病率的影响,综合了灵敏度、特异度两个指标,可用于诊断临界点的正确选择。本研究将AFP的定量检测拟为诊断试验,预后生存组拟为诊断试验的阳性组,预后死亡组患者拟为诊断试验的阴性组,来找出临界值等统计学指标,这种灵活运用ROC曲线来分析AFP与急性肝衰的相关性研究为创新性研究。通过ROC分析显示,以 $121\ \mu\text{g/L}$ 作为急性肝衰竭预后好转判断的临界值时,其AUC面积达到0.719,经统计学分析,有统计学意义,提示该结果有一定的准确性,灵敏度和特异度均 >0.7 ,经四格表分析提示,其阳

性预测值为50%,阴性预测值高达85.4%,误诊率(即误判率)为30%,漏诊率(即漏判率)为28.6%,准确率为70.4%。本试验观察组结果提示,当AFP水平 $<121\ \mu\text{g/L}$ 时,急性肝衰竭临床预后为死亡的可信度更大。AFP水平与预后明显相关,此临界值结果与既往AFP预后相关性研究的人为分组水平明显不一致,与本研究使用了诊断试验的科学的统计学方法相关,可以作为后续预后研究的分组依据。

综上所述,AFP定量检测水平为 $121\ \mu\text{g/L}$ 是急性肝衰竭患者预后判断的临界值,其灵敏度和特异度均较高,误判率较低、准确率较高。

参 考 文 献

- [1] 于乐成,王宇明,何长伦. 急性肝衰竭最新认识. 肝脏,2008,13:404-410.
- [2] Schilsky ML, Honiden S, Arnott L, et al. ICU management of acute liver failure. Clin Chest Med, 2009, 30:71-87.
- [3] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组,中华医学会肝病学分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊疗指南. 中华肝脏病杂志,2006,14:643-646.
- [4] Rocen M, Kieslichova E, Merta D, et al. The effect of Prometheus device on laboratory markers of inflammation and tissue regeneration in acute liver failure management. Transplant Proc, 2010, 42:3606-3611.
- [5] Kohles N, Nagel D, Jungst D, et al. Prognostic relevance of oncological serum biomarkers in liver cancer patients undergoing transarterial chemoembolization therapy. Tumour Biol, 2012, 33:33-40.
- [6] Takikawa Y, Suzuki K. Is AFP a new reliable marker of liver regeneration in acute hepatic failure? J Gastroenterol, 2002, 37:681-682.
- [7] Blei AT. Selection for acute liver failure; have we got it right? Liver Transpl, 2005, 11 Suppl 2: S30-34.
- [8] 庞国宏,马洪德,杨汝磊. 甲胎蛋白测定在重型肝炎预后中的意义. 中国医药指南, 2010, 8:85-86.
- [9] 梅小平,敬雪明,李健. 血清甲胎蛋白水平对重型病毒性肝炎预后影响的相关性研究. 川北医学院学报, 2011, 26:139-140.
- [10] Du WB, Pan XP, Li LJ. Prognostic models for acute liver failure. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2010, 9:122-128.
- [11] 李涛,贾克东,饶建锋. 重型肝炎患者血清甲胎水平与预后的关系. 实用临床医学, 2011, 12:19-20, 120.

(收稿日期:2012-08-31)

(本文编辑:马超)