

保肝药物对 APRI 诊断慢性乙型肝炎肝纤维化能力的影响

谢思¹ 李明慧² 张璐² 万钢³ 谢尧² 魏来¹

¹北京大学人民医院 北京大学肝病研究所 100044; ²首都医科大学附属北京地坛医院肝病中心肝病二科, 北京 100015; ³首都医科大学附属北京地坛医院病案统计室, 北京 100015

通信作者: 魏来, Email: weilai@pkuph.edu.cn, 电话: 010-66583711; 谢尧, Email: xieyao00120184@sina.com, 电话: 010-84322284

【摘要】 目的 探讨保肝药物对 APRI 诊断慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 患者肝纤维化能力的影响。方法 入组经肝组织穿刺病理学检查诊断为 CHB 的患者为研究对象, 根据患者用药情况分为保肝药物实验组及无保肝药物应用的对照组; 按常用保肝药物种类进行分组, 并以肝纤维化程度分期及年龄为匹配条件从无保肝药物应用的患者中分别随机入组病例为各保肝药物组的对照组。以肝组织病理学诊断为标准, 采用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析、比较常用保肝药物对 APRI 在各实验组及其对照组间诊断显著肝纤维化及肝硬化能力的影响。结果 共入组患者 1 447 例, 甘草酸组及其对照组各 60 例、水飞蓟组及其对照组各 54 例、中药制剂及其对照组各 63 例、联合用药组及其对照组各 113 例。与各相应对照组相比, APRI 在甘草酸组预测显著肝纤维化的敏感性显著提高; 在联合用药组排除显著肝纤维化的敏感性显著提高, 而特异性显著降低, 预测显著肝纤维化的特异性及诊断显著肝纤维化的 ROC 曲线下面积也显著减低。ARRI 在甘草酸组及联合用药组排除肝硬化的特异性较其对照组显著降低。APRI 在水飞蓟组及中药制剂组诊断显著肝纤维化及肝硬化的各项评价指标较其对照组无显著变化。结论 甘草酸制剂及联合应用多种保肝药物可对 APRI 诊断 CHB 肝纤维化的能力造成显著影响, 而水飞蓟制剂及含五味子的中药制剂对其影响不显著。

【关键词】 乙型肝炎, 慢性; 肝纤维化; 无创诊断; 保肝药物

基金项目: 首都临床特色应用研究专项资助课题 (Z151100004015122); 北京市医院管理局临床医学发展专项 (XMLX 201706); 国家科技重大专项 (2017ZX10201201-001-006); 北京市科技计划子课题 (D161100002716002); 北京市医院管理局消化内科学科协同发展中心资助课题 (XXZ0302); 北京市医院管理局消化内科学科协同发展中心资助课题 (XXT28)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9279.2019.02.017

Impact of hepatoprotective drugs on the performance of APRI for diagnosing liver fibrosis in chronic hepatitis B

Xie Si¹, Li Minghui², Zhang Lu², Wan Gang³, Xie Yao², Wei Lai¹

¹Peking University People's Hospital, Peking University Hepatology Institute, Beijing 100044, China;

²Department of Hepatology Division, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China;

³Medical Records Department of Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Corresponding author: Wei Lai, Email: weilai@pkuph.edu.cn, Tel: 0086-10-66583711; Xie Yao, Email: xieyao00120184@sina.com, Tel: 0086-10-84322284

【Abstract】 Objective To investigate the impact of hepatoprotective drugs on the performance of APRI for diagnosing liver fibrosis in chronic hepatitis B (CHB). **Methods** Patients with CHB who underwent a percutaneous liver biopsy were recruited and divided into hepatoprotective drugs using group and hepatoprotective drugs free group. Grouping was carried out according to the types of commonly used

hepatoprotective drugs, and controls were matched for each groups by stage of liver fibrosis and age from hepatoprotective drugs free group. The performance of APRI for diagnosing significant fibrosis and cirrhosis was evaluated and compared between each experimental groups and control groups using receiver operating characteristic (ROC) curves. **Results** A total of 1447 patients were enrolled, including 60 using glycyrrhizin, 54 using silymarin, 63 using traditional Chinese medicine (TCM) containing schisandra, and 113 using more than one hepatoprotective drug. In patients using glycyrrhizin, the sensitivity of APRI to predict significant fibrosis was higher than its control group. In patients using more than one hepatoprotective drug, the sensitivity of APRI to exclude significant fibrosis was higher than its control group; the area under ROC curve of APRI to diagnose significant fibrosis, the specificity of APRI to exclude and predict significant fibrosis were all lower than its control group. In patients using glycyrrhizin and patients using more than one hepatoprotective drug, the specificity of APRI to exclude cirrhosis were both lower than their control groups. In patients using silymarin and patients using TCM, the performance of APRI to diagnose significant fibrosis and cirrhosis was comparable with their control groups. **Conclusions** Glycyrrhizin and combination of hepatoprotective drugs would have significant impact on the performance of APRI for diagnosing liver fibrosis in CHB, silymarin and TCM containing schisandra would have less impact.

【Key words】 Chronic hepatitis B, Liver fibrosis, Non-invasive diagnosis, Hepatoprotective drug

Fund programs: Beijing Municipal Science & Technology Commission (Z151100004015122); Beijing Municipal Administration of Hospitals Clinical Medicine Development of Special Funding Support (XMLX 201706); National Science and Technology Major Project of China (2017ZX10201201-001-006); Project Supported by Beijing Science and Technology Commission (D161100002716002); The Digestive Medical Coordinated Development Center of Beijing Municipal Administration of Hospitals (XXZ0302); The Digestive Medical Coordinated Development Center of Beijing Municipal Administration of Hospitals (XXT28)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-9279.2019.02.017

慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 是导致肝硬化及肝细胞癌 (hepatocellular, HCC) 的主要原因^[1]。肝纤维化是 CHB 发展为肝硬化的病理过程, 准确评估肝纤维化程度对判断病情、指导治疗、随访疗效及评估预后至关重要。肝组织病理学检查被认为是评价 CHB 肝纤维化的“金标准”, 但有创、昂贵、并发症及取样误差、观察者内/观察者间差异等不足限制了其在临床中的应用。目前已建立了多种用于 CHB 的肝纤维化无创诊断模型, 并有众多研究对其诊断能力进行评价^[2-4], 其中, 天门冬氨酸氨基转移酶/血小板比值指数 (aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index, APRI)^[5] 因简单、易行、经济被广泛用于临床。保肝药物可减轻肝脏炎症, 在 CHB 患者中得到广泛应用, 因其可降低血清转氨酶水平^[5], 可能影响无创诊断模型在 CHB 患者中的诊断能力。本研究拟就保肝药物对 APRI 诊断 CHB 肝纤维化能力的影响进行探讨。

1 材料与方法

1.1 研究对象 连续入选北京地坛医院及北京大学人民医院 2010 年 6 月份至 2015 年 6 月份经皮肝组织穿刺病理学检查诊断为 CHB 的患者。患者排除: ①合并甲型、戊型、丙型肝炎病毒及人类免疫缺陷病毒感染, ②其他已知病因如非酒精性脂肪性

肝病、药物性肝损伤、酒精性肝病、自身免疫性肝病、Gilbert's 综合征等导致的慢性肝脏疾病患者, ③肝移植及 HCC 患者, ④临床资料不全或肝穿刺标本不符合要求者。研究对象分为保肝药物实验组及无保肝药物应用的对照组, 实验组定义为在实验室检查时正在应用且已应用超过 2 周甘草酸制剂、水飞蓟制剂、含五味子的中药制剂或两种以上保肝药物的患者。为减少偏差, 从实验室检查前 2 周内未应用保肝药物的患者中, 以肝纤维化程度分期 (± 0) 及年龄 (± 2 岁) 为匹配条件, 按照 1:1 的比例分别随机入组病例为各实验组的对照组。本研究通过北京大学人民医院及首都医科大学附属北京地坛医院伦理委员会审核同意, 所有患者签署知情同意书。

1.2 肝组织穿刺病理学检查 采用 16G 穿刺针在 B 超引导下肝组织穿刺活检术, 肝组织标本包含不少于 6 个完整汇管区, 经 4% 甲醛固定、石蜡包埋、切片后进行苏木精-伊红 (HE)、网状纤维、Masson 三色及免疫组化染色。参照《病毒性肝炎防治方案》^[6] 对肝纤维化程度进行分期 (S0-S4), $\geq S2$ 为显著肝纤维化, S4 为肝硬化。

1.3 实验室检查 入选患者均于肝组织穿刺活检术 3 个月内 (47.24% 患者为 2 周内) 抽取空腹静脉血进行血常规、肝肾功能、凝血功能及乙肝血清标志物、HBV DNA 等检查, 并记录距肝组织穿刺活检术最近时间点的检查结果用于分析。天门冬氨酸氨基

转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)、血小板计数 (platelet, PLT) 用于 APRI 的计算, AST 正常值上限 (upper limit of normal, ULN) 为男性 40 U/L, 女性 35 U/L。

1.4 血清学模型 $APRI = AST (/ULN) / PLT (10^9 / L) \times 100$ 。采用原始研究中的界定值 (cut-off 值) 进行显著肝纤维化及肝硬化的诊断, 即 $APRI \leq 0.5$ 可排除显著肝纤维化、 $APRI > 1.5$ 提示存在显著肝纤维化, $APRI \leq 1.0$ 可排除肝硬化、 $APRI > 2.0$ 提示存在肝硬化^[2]。

1.5 统计学方法 应用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析, 计量资料以均数±标准差表示、计数资料以例数 (百分比) 表示, 采用 *t* 检验、Wilcoxon 秩和检验及 χ^2 检验进行单变量分析。以肝组织穿刺病理学检查结果为标准, 应用 MedCalc 11.0 软件计算受试者工作特征曲线下面积 (area under the receiver operating characteristic curve, AUROC) 及其 95% 置信区间, 并以原始研究中 APRI 的 cut-off 值计算其诊断肝纤维化的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值、诊断准确性及被正确判断患者的比例。所有检验以双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般特征分析 本研究共纳入患者 1 447 例, 应用保肝药物患者 290 例, 未应用保肝药物患者 1 157 例; 其中, 应用甘草酸制剂、水飞蓟制剂、中药制剂及联合用药组分别为 60、54、63、113 例。从未

应用保肝药物的患者中按照 1:1 的比例对各实验组进行对照组的匹配, 各实验组及其对照组间年龄、性别、乙肝病毒 e 抗原阳性率及肝纤维化程度分期均差异无统计学意义, 具有良好的可比性。患者一般特征详见表 1。

2.2 APRI 在未应用保肝药物患者中诊断显著肝纤维化及肝硬化的能力 在未应用保肝药物的 1 157 例患者中, APRI 诊断显著肝纤维化的 AUROC 为 0.703 (0.676~0.730), 其预测显著肝纤维化的敏感性仅有 14.51%, 而特异性达 97.62% (表 2)。APRI 诊断肝硬化的 AUROC 为 0.811 (0.788~0.833), 其预测肝硬化的敏感性仅有 33.33%, 而特异性达 97.36% (表 3)。

2.3 保肝药物对 APRI 诊断显著肝纤维化能力的影响 与各相应对照组相比, APRI 在水飞蓟组及中药制剂组预测及排除显著肝纤维化的敏感性、特异性均无显著变化 ($P > 0.05$), 在甘草酸组预测显著肝纤维化的敏感性显著提高 ($\chi^2 = 6.857, P = 0.009$)。而联合用药组与其对照组相比, APRI 预测及排除显著肝纤维化的特异性均显著降低 ($\chi^2 = 13.596, P = 0.000; \chi^2 = 6.547, P = 0.011$), 但排除显著肝纤维化的敏感性显著提高 ($\chi^2 = 4.412, P = 0.036$), 且诊断显著肝纤维化的 AUROC 显著降低 ($Z = -2.664, P = 0.008$) (表 2)。

2.4 保肝药物对 APRI 诊断肝硬化能力的影响 因各组肝硬化患者例数较少, 无法对 APRI 诊断肝硬化的敏感性进行有效的分析。与各相应对照组相

表 1 入选患者一般特征

Tab.1 Baseline characteristics of patients

组别	无保肝药组 (n=1157)	甘草酸组 (n=60)	甘草酸对照组 (n=60)	水飞蓟组 (n=54)	水飞蓟对照组 (n=54)	中药制剂组 (n=63)	中药制剂对照组 (n=63)	联合用药组 (n=113)	联合用药对照组 (n=113)
年龄(岁)	35.26±9.81	38.57±9.83	38.48±9.76	36.89±8.99	36.87±8.89	38.38±11.04	38.19±10.73	34.73±8.84	34.66±8.77
男(n,%)	766(66.21)	41(68.33)	46(76.67)	41(75.93)	33(61.11)	48(76.19)	42(66.67)	75(66.37)	67(59.29)
PLT(109/L)	190.19±59.17	160.88±59.13	172.59±49.52	168.31±57.96	179.90±59.80	170.32±55.93	181.49±50.68	169.09±54.11*	192.84±63.78*
ALT(/ULN)	1.19±1.26	1.75±1.90*	0.98±0.69*	1.13±0.52	1.45±1.72	0.98±0.73	0.96±0.63	1.73±2.08*	1.20±1.39*
AST(/ULN)	0.99±1.03	1.41±1.32*	0.94±0.69*	0.87±0.34	1.31±1.73	0.97±0.69	0.87±0.43	1.57±1.86*	1.10±1.54*
HBeAg+(n,%)	606(52.38)	30(50.00)	26(43.33)	31(57.41)	35(64.81)	33(52.38)	35(55.56)	70(61.95)	55(48.67)
APRI	0.61±0.79	0.98±0.80*	0.67±1.02*	0.62±0.44	0.89±1.37	0.65±0.46	0.55±0.40	1.09±1.64*	0.70±1.12*
肝纤维化程度分期(n,%)									
S0	70(6.05)	1(1.67)	1(1.67)	1(1.85)	1(1.85)	2(3.17)	2(3.17)	4(3.54)	4(3.54)
S1	770(66.55)	32(53.33)	32(53.33)	31(57.41)	31(57.41)	37(58.73)	37(58.73)	58(51.33)	58(51.33)
S2	210(18.15)	19(31.67)	19(31.67)	15(27.78)	15(27.78)	17(26.98)	17(26.98)	31(27.43)	31(27.43)
S3	86(7.43)	6(10.00)	6(10.00)	5(9.26)	5(9.26)	5(7.94)	5(7.94)	17(15.04)	17(15.04)
S4	21(1.82)	2(3.33)	2(3.33)	2(3.70)	2(3.70)	2(3.17)	2(3.17)	3(2.65)	3(2.65)

注: PLT: 血小板; ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 天门冬氨酸氨基转移酶; HBeAg: 乙肝病毒 e 抗原; ULN: 正常值上限。* 实验组与对照组间差异有显著性意义

Notes. PLT platelets; ALT alanine aminotransferase; AST aspartate aminotransferase; HBeAg hepatitis B e antigen; ULN upper limit of normal. * statistically significant difference between experimental group and control group

表 2 APRI 对显著肝纤维化的诊断价值

Tab.2 Performance of APRI for the diagnosis of significant fibrosis

组别	无保肝药组		甘草酸组		甘草酸对照组		水飞蓟组		水飞蓟对照组		中药制剂组		中药制剂对照组		联合用药组		联合用药对照组	
	(n=1157)		(n=60)		(n=60)		(n=54)		(n=54)		(n=63)		(n=63)		(n=113)		(n=113)	
Cut-off 值	≤0.5	>1.5	≤0.5	>1.5	≤0.5	>1.5	≤0.5	>1.5	≤0.5	>1.5	≤0.5	>1.5	≤0.5	>1.5	≤0.5	>1.5	≤0.5	>1.5
Se (%)	58.04	14.51	88.89	37.04*	74.07	7.41*	59.09	9.09	68.18	18.18	58.33	4.17	54.17	8.33	76.47*	7.84	56.86*	15.69
Spe (%)	70.95	97.62	54.55	87.88	69.70	100.00	62.50	93.75	62.50	96.88	53.85	89.74	69.23	97.44	45.16*	87.10*	77.42*	100.00*
PPV (%)	42.99	69.70	61.54	71.43	66.67	100.00	52.00	50.00	55.56	80.00	43.75	20.00	52.00	66.67	53.42	33.33*	67.44	100.00*
NPV (%)	81.76	75.16	85.71	63.04	76.67	56.90	68.97	60.00	74.07	63.27	67.74	60.34	71.05	63.33	70.00	53.47	68.57	59.05
DA (%)	67.42	74.85	70.00	65.00	71.67	58.33	61.11	59.26	64.81	64.81	55.56	57.14	63.49	63.49	59.29	51.33	68.14	61.95
PCI (%)	55.49		46.67		41.67		40.74		44.44		34.92		46.03		28.32*		49.56*	
AUROC	0.703		0.771		0.741		0.655		0.714		0.547		0.688		0.563		0.754	
(95%CI)	(0.676~0.730)		(0.644~0.870)		(0.611~0.845)		(0.513~0.779)		(0.575~0.829)		(0.417~0.673)		(0.559~0.799)		(0.446~0.656)*		(0.664~0.830)*	

注:Se:灵敏度;Spe:特异度;PPV:阳性预测值;NPV:阴性预测值;DA:诊断准确性;PCI:被正确判断的患者比例;AUROC:受试者工作特征曲线下面积;CI:置信区间。

*:实验组与对照组间差异有显著性意义

Notes. Se sensitivity; Spe specificity; PPV positive predictive values; NPV negative predictive values; DA diagnostic accuracy; PCI patients correctly identified; AUROC area under receiver operator characteristic; CI confidence intervals. * statistically significant difference between experimental group and control group

表 3 APRI 对肝硬化的诊断价值

Tab.3 Performance of APRI for the diagnosis of cirrhosis

组别	无保肝药组		甘草酸组		甘草酸对照组		水飞蓟组		水飞蓟对照组		中药制剂组		中药制剂对照组		联合用药组		联合用药对照组	
	(n=1157)		(n=60)		(n=60)		(n=54)		(n=54)		(n=63)		(n=63)		(n=113)		(n=113)	
Cut-off 值	≤1.0	>2.0	≤1.0	>2.0	≤1.0	>2.0	≤1.0	>2.0	≤1.0	>2.0	≤1.0	>2.0	≤1.0	>2.0	≤1.0	>2.0	≤1.0	>2.0
Se (%)	52.38	33.33	100.00#	0.00#	0.00#	0.00#	50.00#	50.00#	100.00#	50.00#	0.00#	0.00#	100.00#	0.00#	33.33	33.33	66.67	33.33
Spe (%)	89.00	97.36	65.52*	87.93	91.38*	98.28	90.38	100.00	82.69	94.23	81.97	98.36	93.44	98.36	73.64*	90.00	89.09*	96.36
PPV (%)	8.09	18.92	9.09#	0.00#	0.00#	0.00#	16.67#	100.00#	18.18#	25.00#	0.00#	0.00#	33.33#	0.00#	3.33	8.33	14.29	20.00
NPV (%)	99.02	98.75	100.00	96.23	96.36	96.61	97.92	98.11	100.00	98.00	96.15	96.77	100.00	96.77	97.59	98.02	98.99	98.15
DA (%)	88.33	96.20	66.67*	85.00	88.33*	95.00	88.89	98.15	83.33	92.59	79.37*	95.24	93.65*	95.24	72.57*	88.50	88.50*	94.69
PCI (%)	87.99		63.33*		88.33*		88.89		81.48		79.37		90.48		72.57*		87.61*	
AUROC	0.811		0.724		0.595		0.798		0.952		0.713		0.959		0.724		0.821	
(95%CI)	(0.788~0.833)		(0.594~0.832)		(0.460~0.720)		(0.667~0.895)		(0.857~0.992)		(0.585~0.820)		(0.876~0.993)		(0.632~0.804)		(0.738~0.887)	

注:Se:灵敏度;Spe:特异度;PPV:阳性预测值;NPV:阴性预测值;DA:诊断准确性;PCI:被正确判断的患者比例;AUROC:受试者工作特征曲线下面积;CI:置信区间。*:实验组与对照组间差异有显著性意义。#:甘草酸组及其对照组、水飞蓟组及其对照组、中药制剂组及其对照组均仅有 2 例肝硬化患者

Notes. Se sensitivity; Spe specificity; PPV positive predictive values; NPV negative predictive values; DA diagnostic accuracy; PCI patients correctly identified; AUROC area under receiver operator characteristic; CI confidence intervals. * statistically significant difference between experimental group and control group. # only 2 cirrhosis in patients using glycyrrhizin, patients using silymarin, patients using traditional Chinese medicine containing schisandra, and their control groups

比,APRI 在水飞蓟组及中药制剂组预测及排除肝硬化的特异性无显著变化($P>0.05$),但在甘草酸组及联合用药组排除肝硬化的特异性显著降低($\chi^2 = 11.473, P=0.001; \chi^2 = 8.663, P=0.003$) (表 3)。

3 讨论

针对不同病因引起的肝纤维化的无创诊断方法一直是临床研究热点。肝脏组织的长期炎症导致了肝纤维化的进展及肝硬化的发生,造成门静脉高压,进而引起脾脏肿大及脾功能亢进,其对血细胞及血小板的破坏增加,表现为以血小板减少为主的全血细胞减少。目前,多数含肝纤维化间接血清标记物的无创诊断模型均以转氨酶水平及血小板计数为基础建立^[2,7],因此保肝药物对肝脏炎症的改善及对血清转氨酶水平的降低^[5],可能对这些肝纤维化无创诊断模型的诊断能力造成影响。

在本研究未应用保肝药物的 CHB 患者中, APRI 诊断显著肝纤维化的 AUROC 为 0.703(0.676~0.730),其预测显著肝纤维化的特异性达 97.62%; APRI 诊断肝硬化的 AUROC 为 0.811(0.788~0.833),其预测肝硬化的特异性达 97.36%。结果表明,在 APRI 对 CHB 显著肝纤维化及肝硬化均具有较好的诊断能力,尤其是其排除显著肝纤维化及肝硬化的能力较强。

甘草酸制剂^[7]、水飞蓟制剂^[8]及含五味子^[9]的中药制剂为常用保肝药物,均被证实可改善肝脏炎症并降低血清转氨酶水平,因此,本研究对上述三种保肝药物及其联合用药进行分析。肝纤维化无创诊断方法的诊断能力受肝纤维化程度分期^[10]及年龄^[11]的影响,为减少偏差、提高结果的可靠性,本研究对实验组及其对照组患者间的纤维化程度分期及年龄进行了匹配。此外,本研究未对入选

患者的转氨酶水平、乙肝病毒 e 抗原状态、乙肝病毒核酸滴度及抗病毒治疗进行限制,更加符合临床实际情况。

本研究对各保肝药物组及其对照组间 APRI 诊断显著肝纤维化的能力进行比较。甘草酸组 APRI 预测显著肝纤维化的敏感性较其对照组显著提高,应用甘草酸制剂后,转氨酶的降低导致 APRI 值的降低,若下降后的 APRI 值仍高于预测显著肝纤维化的 *cut-off* 值,则其真正为显著肝纤维化的可能性更大,因此用药后 APRI 预测显著肝纤维化的敏感性更高。水飞蓟组及中药制剂组 APRI 诊断显著肝纤维化的各项评价指标较其对照组均无显著变化,这可能与不同保肝药物降低转氨酶的程度不同相关,甘草酸制剂作为当前抗炎保肝治疗的一线药物之一,具有类似糖皮质激素的非特异性抗炎作用,可有效改善肝功能,显著降低转氨酶及胆红素水平^[7],而水飞蓟制剂^[8]及含五味子^[9]的中药制剂主要通过抗氧化机制实现抗炎保肝作用,且绝大多数为口服制剂,其降低转氨酶,尤其是 AST 的程度可能较甘草酸制剂有限,因而对 APRI 诊断显著肝纤维化的能力影响较小。联合用药组与其对照组相比,APRI 排除显著肝纤维化的敏感性亦显著提高,但其预测及排除显著肝纤维化的特异性均显著降低,联合应用多种保肝药物后,转氨酶的降低导致 APRI 值的降低,虽下降后的 APRI 值低于预测或排除显著肝纤维化的 *cut-off* 值,但其为假阴性的可能性变大,因此用药后 APRI 预测及排除显著肝纤维化的特异性显著降低;联合用药组 APRI 诊断显著肝纤维的 AUROC 较其对照组显著降低,仅为 0.563 (0.446~0.656),说明 APRI 在联合应用多种保肝药物的 CHB 患者中对显著肝纤维化的诊断准确性低,由于不同药物的作用机制和作用位点不同,联合应用多种保肝药物可更好地起到抗炎保肝作用、降低转氨酶^[5],因而其对 APRI 诊断显著肝纤维化能力的影响较单独应用一种保肝药物更为明显。

本研究对各保肝药物组及其对照组间 APRI 诊断肝硬化的能力进行比较。甘草酸组及联合用药组 APRI 排除肝硬化的特异性较其对照组显著降低,而水飞蓟组及中药制剂组 APRI 预测及排除肝硬化的特异性较其对照组均无显著变化,该结果与保肝药物对 APRI 诊断显著肝纤维化能力的影响类似。本研究中各保肝药物组及其对照组肝硬化患者例数较少,故无法对 APRI 诊断肝硬化的敏感性进行有效

的分析。

总之,甘草酸制剂及联合应用多种保肝药物可对 APRI 诊断 CHB 肝纤维化的能力造成显著影响,尤其是联合应用多种保肝药物对 APRI 诊断显著肝纤维化能力的影响,而水飞蓟制剂及含五味子的中药制剂对其影响不显著。因此,应用甘草酸制剂及联合应用多种保肝药物进行抗炎保肝治疗的 CHB 患者,应尽量避免选择 APRI 对肝纤维化程度进行评估。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 谢思:实施研究、采集数据、统计分析、分析/解释数据、起草文章;魏来:酝酿和设计实验、指导;谢尧:指导、对文章的知识性内容作批判性审阅;万钢:统计分析、分析/解释数据;李明慧、张璐:采集数据

参考文献

- [1] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会.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):888-905. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.12.002.
- [2] Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C[J]. Hepatology, 2003, 38(2): 518-526. DOI:10.1053/jhep.2003.50346.
- [3] Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, et al. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study[J]. Lancet, 2001, 357(9262): 1069-1075. DOI:10.1016/S0140-6736(00)04258-6.
- [4] Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection[J]. Hepatology, 2006, 43(6): 1317-1325. DOI:10.1002/hep.21178.
- [5] 中华医学会感染病学分会,肝脏炎症及其防治专家共识专业委员会.肝脏炎症及其防治专家共识[J].中华肝脏病杂志,2014,22(2): 94-103. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2014.02.006.
- [6] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会,中华医学会肝病学会.病毒性肝炎防治方案[J].中华肝脏病杂志,2000,8(6): 324-329. DOI:10.3760/j.issn.1007-3418.2000.06.001.
- [7] 甘草酸制剂肝病临床应用专家委员会.甘草酸制剂肝病临床应用专家共识[J].临床肝胆病杂志,2016,32(5): 844-852. DOI:10.3969/j.issn.1001-5256.2016.05.004.
- [8] 水飞蓟制剂肝病临床应用专家委员会.水飞蓟制剂肝病临床应用专家共识[J].中华实验和临床感染病杂志(电子版),2016,10(5): 517-521. DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2016.05.002.
- [9] 赵红霞,鞠大宏,刘梅洁,等.五味子有效成分药理学研究进展[J].中国医药导刊,2014,16(10): 1334-1336.
- [10] Poynard T, Halfon P, Castera L, et al. Standardization of ROC curve areas for diagnostic evaluation of liver fibrosis markers based on prevalences of fibrosis stages[J]. Clin Chem, 2007, 53(9): 1615-1622. DOI:10.1373/clinchem.2007.085795.
- [11] Li Q, Lu C, Li W, et al. Impact of age on the diagnostic performances and cut-offs of APRI and FIB-4 for significant fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B[J]. Oncotarget, 2017, 8(28): 45768-45776. DOI:10.18632/oncotarget.17470.

(收稿日期:2019-02-22)

(本文编辑:陈培莉)