

引用本文:梁紫茵,周伟泽,黄秀明,等.分析基于4项因素的肝纤维化指数值动态变化对恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝硬化病人患肝癌风险的预测价值[J].安徽医药,2023,27(6):1211-1216. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2023.06.035.



◇临床医学◇

分析基于4项因素的肝纤维化指数值动态变化对恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝硬化病人患肝癌风险的预测价值

梁紫茵,周伟泽,黄秀明,邓振雄,利旭辉

作者单位:惠州市第三人民医院(广州医科大学附属惠州医院)感染内科,广东 惠州 516000

摘要: **目的** 分析基于4项因素的肝纤维化指数(FIB-4)值动态变化对恩替卡韦治疗的慢性乙型肝炎肝硬化病人患肝癌风险的预测价值。**方法** 对2016年8月至2019年8月于惠州市第三人民医院感染内科收治的慢性乙型肝炎肝硬化病人189例进行研究。所有病人给予恩替卡韦治疗,随访2年后根据病人是否患肝癌分为肝癌组和对照组。比较两组的一般资料,实验室指标和FIB-4等项目。采用多因素logistic回归分析影响慢性乙型肝炎肝硬化病人患肝癌风险的相关因素,应用受试者操作特征(ROC)曲线分析FIB-4等因素预测慢性乙型肝炎肝硬化患肝癌风险的价值。**结果** 纳入研究的病人中有17例病例脱落,剩余病例中有41例出现肝癌,肝癌发生率为23.83%。两组性别、血压、葡萄糖等临床资料对比差异无统计学意义($P>0.05$)。但肝癌组肝硬化病程(3.15 ± 1.05)年大于对照组(2.21 ± 0.76)年($P<0.05$);肝癌组乙肝DNA定量阳性率46.34%(19/41)高于对照组25.95%(34/131)($P<0.05$)。两组入组时FIB对比差异无统计学意义($P>0.05$),肝癌组入组6个月后FIB-4(3.92 ± 1.06)、入组12个月FIB-4(4.03 ± 1.11)、1~6月FIB-4值变化差值(0.49 ± 0.11)、1~12月FIB-4值变化差值(0.64 ± 0.19)、1~6月FIB-4值变化比(15.78 ± 3.17)%、1~12月FIB-4值变化比(18.88 ± 3.21)%均大于对照组 3.40 ± 0.96 、 3.54 ± 1.03 、 0.36 ± 0.08 、 0.46 ± 0.14 、(10.41 ± 2.63)%、(14.94 ± 3.34)%(均 $P<0.05$);肝癌组6~12月FIB-4值变化差值(0.11 ± 0.03)和6~12月FIB-4值变化比(2.81 ± 0.87)均小于对照组(0.14 ± 0.04 、 3.53 ± 1.12)(均 $P<0.05$)。两组入组时和入组6个月的肝脏弹性测定值(FibroScan值)对比差异无统计学意义($P>0.05$);肝癌组入组12个月FibroScan值(9.34 ± 1.52)高于对照组(8.76 ± 1.16)($P<0.05$)。多因素logistic回归分析显示:肝硬化病程[OR=4.31, 95%CI: (1.34, 13.82)]、乙肝DNA定量[OR=7.19, 95%CI: (1.15, 44.88)]和1~6月FIB-4值变化比[OR=1.92, 95%CI: (1.37, 2.70)]是慢性乙型肝炎肝硬化病人发展为肝癌风险的独立危险因素。ROC曲线显示:1~6月FIB-4值变化比预测慢性乙型肝炎肝硬化病人患肝癌风险的诊断效能高于肝硬化病程和乙肝DNA定量,此时最佳截点为>13.32,此时灵敏度为82.9%,特异度为89.3%。**结论** 在1~6个月监测FIB-4值动态变化对预测慢性乙型肝炎肝硬化病人患肝癌风险有较高的价值,有助于临床早期调整治疗方案。

关键词: 乙型肝炎,慢性; 肝硬化; 癌症早期检测; 肝纤维化指数; 恩替卡韦; 肝肿瘤; 危险因素

Analysis of the predictive value of dynamic change of fibrosis index based on four factors on the risk of liver cancer in patients with chronic hepatitis B cirrhosis treated with entecavir

LIANG Ziyin, ZHOU Weize, HUANG Xiuming, DENG Zhenxiang, LI Xuhui

Author Affiliation: Department of Infectious Diseases, Huizhou Third People's Hospital (Guangzhou Medical University Affiliated Huizhou Hospital), Huizhou, Guangdong 516000, China

Abstract: **Objective** To analyze the predictive value of dynamic changes of fibrosis index based on the 4 factors (FIB-4) on the risk of liver cancer in patients with chronic hepatitis B cirrhosis treated with entecavir. **Methods** A total of 189 patients with chronic hepatitis B cirrhosis admitted to the Department of Infectious Diseases of the Third People's Hospital of Huizhou from August 2016 to August 2019 were studied. All patients were treated with entecavir and were divided into liver cancer group and control group according to whether they developed liver cancer after 2 years of follow-up. General information, laboratory indicators and FIB-4 items were compared between the two groups. Multivariate Logistic regression was used to analyze the relevant factors affecting the risk of liver cancer in patients with chronic hepatitis B cirrhosis, and ROC curve was used to analyze the value of FIB-4 and other factors in predicting the risk of liver cancer in patients with chronic hepatitis B cirrhosis. **Results** Among the patients included in the study, 17 cases fell off, and 41 of the remaining cases had liver cancer. The incidence of liver cancer was 23.83%. There was no significant difference in gender, blood pressure, glucose and other clinical data between the two groups ($P>0.05$). However, the duration of cirrhosis in HCC group (3.15 ± 1.05) years was longer than that in control group (2.21 ± 0.76) years ($P<0.05$). The positive rate of HBV DNA in HCC group 46.34% (19/41) was higher than that in control group 25.95% (34/131) ($P<0.05$). There was no significant difference in FIB between

the two groups at enrollment ($P>0.05$). The FIB-4 value in liver cancer group was (3.92 ± 1.06) after 6 months, (4.03 ± 1.11) after 12 months, (0.49 ± 0.11) from January to June, (0.64 ± 0.19) from January to December, the change ratio of FIB-4 value from January to June (15.78 ± 3.17)%, the change ratio of FIB-4 value from January to December (18.88 ± 3.21)% were higher than the control group 3.40 ± 0.96 , 3.54 ± 1.03 , 0.36 ± 0.08 , 0.46 ± 0.14 , (10.41 ± 2.63)%, (14.94 ± 3.34)% (all $P<0.05$). The difference (0.11 ± 0.03) and the change ratio (2.81 ± 0.87) of FIB-4 value in the liver cancer group from June to December were smaller than those in the control group (0.14 ± 0.04 , 3.53 ± 1.12) ($P<0.05$). There was no significant difference in liver elasticity (FibroScan value) between the two groups at admission and 6 months after enrollment ($P>0.05$). At 12 months after enrollment, the FibroScan value of liver cancer group was higher than that of control group (8.76 ± 1.16) ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that duration of cirrhosis [$OR=4.31$, 95%CI: (1.34, 13.82)], DNA quantification of hepatitis B [$OR=7.19$, 95%CI: (1.15, 44.88)], and change ratio from January to June [$OR=1.92$, 95%CI: (1.37, 2.70)] were independent risk factors for developing HCC in patients with chronic hepatitis B cirrhosis. ROC curve showed that the change ratio of FIB-4 values 1 to 6 months in predicting the risk of liver cancer in patients with chronic hepatitis B cirrhosis was higher than that of the course of liver cirrhosis and HBV DNA quantification. At this point, the optimal cut-off point was >13.32 , the sensitivity and specificity were 82.9% and 89.3% respectively. **Conclusion** Monitoring the dynamic changes of FIB-4 values from January to June is of high value for predicting the risk of liver cancer in patients with chronic hepatitis B cirrhosis, and it is helpful to adjust the early clinical treatment regimen.

Key words: Hepatitis B, chronic; Liver cirrhosis; Early detection of cancer; FIB-4 index; Entecavir; Liver neoplasms; Risk factors

肝癌是我国常见的恶性肿瘤之一,居恶性肿瘤第四位^[1],而乙型肝炎病毒(HBV)感染是我国肝癌常见的危险因素之一,特别是由HBV导致的慢性乙型肝炎肝硬化^[2]。有研究证明,我国约90%的肝细胞癌病人均有HBV感染史^[3]。目前抗HBV常用药物为各种抗病毒药物,其中恩替卡韦是临床一线药物,可抑制HBV复制、减少病毒对肝细胞的损害、抑制肝硬化进展^[4],但仍有一定比例的病人发生肝癌。如何早期识别此类病人一直是临床治疗肝癌的难点问题。既往研究已证实基于4项因素的肝纤维化指数(FIB-4)被认为是能准确预测肝纤维化的一个指标,特别是其动态变化对检测肝纤维化有明确的价值,FIB-4值越高,肝纤维化程度越重^[5]。现有研究报道FIB-4对早期肝癌有一定的诊断作用,但两者之间的具体相关性的研究较少,特别是FIB-4的动态变化是否可以早期预测肝癌^[6]。本研究观察了189例恩替卡韦治疗的慢性乙型肝炎肝硬化病人FIB-4的动态变化,分析其与肝癌发生风险的相关性。现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年8月至2019年8月入住惠州市第三人民医院感染内科的慢性乙型肝炎肝硬化住院病人189例为研究对象。所有病人给予恩替卡韦治疗,随访2年后根据病人是否患肝癌分为肝癌组和对照组。本研究经惠州市第三人民医院伦理委员会审查后批准通过[批号HZSY(伦理)2019-007],经病人或其近亲属同意后签署知情同意书。本研究是单中心的前瞻性研究,需分析的因素大约有4个,故需40例左右的阳性病例数,查询相关资料后,慢性乙型肝炎肝硬化病人患肝癌的风险

每年约为10%,随访2年则约为20%。因此需要纳入病例在150~200例之间,按10%的脱落率计算,共纳入了189例病人。

纳入标准:(1)年龄范围为18~75岁;(2)符合慢性乙型肝炎的诊断标准^[7],并发展为肝硬化(符合肝硬化的诊断标准^[8])病程 >2 年,既往未曾服用过抗病毒药物;(3)临床资料完整,能配合完成整个试验。排除标准:(1)合并其他肝炎病毒感染;(2)合并药物性肝炎、酒精性肝硬化等其他原因导致的肝病;(3)合并高脂血症等其他原因导致的肝功能异常;(4)孕妇和哺乳期妇女;(5)合并自身免疫性疾病、血液疾病或肿瘤;(6)对恩替卡韦过敏。

1.2 方法 所有研究对象入组后均监测血压、心率等项目,详细询问病人现病史、目前治疗情况、既往史、饮酒史、家族史等;并于第二日清晨空腹抽取静脉血,检测血常规、肾功能、血脂、血糖、肝功能、乙肝DNA定量、肝纤维化指标等项目;完善腹部彩超检查,应用肝脏瞬时弹性探测仪检测肝脏弹性测定值(FibroScan值);用公式计算FIB-4:(年龄 $\times$ 谷草转氨酶)/(血小板 $\times$ 谷丙转氨酶 $\times 1/2$)。对病人进行疾病健康宣教、指导日常运动饮食,按时给予恩替卡韦(中美上海施贵宝制药有限公司,批号H20052237,批次20150921)治疗,给药方法:口服,0.5毫克/次,1天1次,所有病人均治疗2年。必要时给予其他对症治疗。

1.3 随访 所有病人均在每月于门诊(或电话)随访1次,详细了解病人病情并指导用药,每3个月复查1次血常规、肝功能、乙肝DNA定量、腹部彩超等项目,计算FIB-4,并评估是否发展为肝癌,诊断符合《原发性肝癌诊疗规范(2017年版)》^[9]的诊断标

准。共随访2年。

1.4 观察指标 (1)一般资料:性别,年龄,体质量,是否有肝癌家族史、吸烟史、饮酒史,肝硬化病程,血压,是否合并高血压、糖尿病、冠心病、高脂血症、肝功能异常。(2)实验室指标:血小板、血红蛋白,谷丙转氨酶、谷草转氨酶、白蛋白,肌酐、尿素氮,血糖,三酰甘油、胆固醇,C反应蛋白,乙肝DNA定量,甲胎蛋白,透明质酸、层黏连蛋白、Ⅲ型前胶原以及Ⅳ型胶原。(3)FIB-4值和FibroScan值的动态变化:入组时FIB-4值和FibroScan值、入组6个月后FIB-4值和FibroScan值、两者变化差值(入组6个月后FIB-4值-入组时FIB-4值)、两者变化比(两组变化差值/入组时FIB-4值 $\times 100\%$)。(4)病人2年内是否发展为肝癌。

1.5 统计学方法 应用SPSS 20.0统计软件进行数据分析。服从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;计数资料组间比较采用 χ^2 检验;在多因素logistic回归分析中采用向前法对自变量进行筛选,保留有统计学意义的因素纳入分析中;用受试者操作特征(ROC)曲线分析FIB-4值等因素预测慢性乙型肝炎肝硬化进展肝癌风险的价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 随访情况 共纳入189例慢性乙型肝炎肝硬化病人。在2年随访中,有4例病人因疾病去世,13例病人失联,均按病例脱落处理。最终纳入172例病人,其中有41例病人患肝癌(肝癌组),131例未患肝癌(对照组);肝癌发生率为23.83%(41/172)。

2.2 一般资料情况 两组肝硬化病程比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);其余一般资料比较,均差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表1。

2.3 实验室指标情况 两组乙肝DNA定量阳性率比较,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$);其余实验室指标比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表2。

2.4 FIB-4情况 两组入组时FIB-4比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);肝癌组入组6个月后FIB-4、入组12个月FIB-4、1~6月FIB-4值变化差值、1~12月FIB-4值变化差值、1~6月FIB-4值变化比、1~12月FIB-4值变化比均大于对照组(均 $P < 0.05$);肝癌组6~12月FIB-4值变化差值和6~12月FIB-4值变化比均小于对照组(均 $P < 0.05$)。两组入组时和入组6个月的FibroScan值比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);肝癌组入组12个月FibroScan值高于对照组($P < 0.05$)。见表3。

表1 恩替卡韦治疗的慢性乙型肝炎肝硬化172例一般资料对比

项目	对照组 ($n=131$)	肝癌组 ($n=41$)	$\chi^2(t)$ 值	P 值
性别/例(%)			0.18	0.673
男	75(57.25)	25(60.98)		
女	56(42.75)	16(39.02)		
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	51.44 $\pm$ 9.89	54.62 $\pm$ 10.11	(1.80)	0.073
体质量/(kg, $\bar{x} \pm s$)	69.03 $\pm$ 9.61	68.59 $\pm$ 10.82	(0.25)	0.804
肝癌家族史/例(%)	11(83.97)	4(9.76)	0.07	0.788
饮酒史/例(%)	35(26.72)	17(40.48)	2.94	0.085
吸烟史/例(%)	20(15.27)	7(17.07)	0.08	0.781
肝硬化病程/(年, $\bar{x} \pm s$)	2.21 $\pm$ 0.76	3.15 $\pm$ 1.05	(6.27)	<0.001
收缩压/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	125.25 $\pm$ 14.06	126.34 $\pm$ 13.48	(0.44)	0.662
舒张压/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	75.66 $\pm$ 9.84	76.41 $\pm$ 10.17	(0.42)	0.673
高血压/例(%)	9(12.96)	3(13.43)	0.01	0.922
糖尿病/例(%)	7(5.34)	2(4.88)	0.01	0.907
冠心病/例(%)	8(6.11)	2(4.88)	0.09	0.769
高脂血症/例(%)	17(12.98)	5(12.20)	0.02	0.896
肝功能异常/例(%)	24(18.32)	9(21.95)	0.27	0.607

2.5 多因素logistic回归分析 将肝硬化病程、乙肝DNA定量、两者变化比纳入多因素logistic回归分析中,影响慢性乙型肝炎肝硬化病人发展为肝癌风险的多因素logistic回归分析显示:肝硬化病程[$OR=4.31$, 95% CI : (1.34, 13.82)]、乙肝DNA定量[$OR=7.19$, 95% CI : (1.15, 44.88)]和1~6月FIB-4值变化比[$OR=1.92$, 95% CI : (1.37, 2.70)]是慢性乙型肝炎肝硬化病人发展为肝癌风险的独立危险因素。见表4、5。

2.6 各因素对慢性乙型肝炎肝硬化患肝癌风险的预测价值 1~6月FIB-4值变化比曲线下面积(AUC)为0.90,高于肝硬化病程(AUC=0.82, $Z=1.99$, $P=0.046$)和乙肝DNA定量(AUC=0.81, $Z=2.10$, $P=0.036$),表示1~6月变化比预测慢性乙型肝炎肝硬化发展为肝癌风险的诊断效能高于肝硬化病程和乙肝DNA定量;它此时的最佳截点为13.32,灵敏度为82.9%,特异度为89.3%。见表6。

3 讨论

慢性乙型肝炎肝硬化是原发性肝癌最主要的危险因素,每年约有10%的慢性乙型肝炎肝硬化发展为肝癌^[10]。有研究报道全球范围内由慢性乙型肝炎发展成的乙型肝炎肝硬化及乙型肝炎相关性肝癌的比例分别是30%和45%^[11],而此比例在我国高达60%和80%^[12],虽然目前抗病毒药物的应用在一定程度上降低了这个比例,但每年仍有约

表2 恩替卡韦治疗的慢性乙型肝炎肝硬化172例
实验室指标对比

项目	对照组 (n=131)	肝癌组 (n=41)	$t(\chi^2)$ 值	P值
血小板/($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	119.05 $\pm$ 40.74	107.38 $\pm$ 41.52	1.59	0.113
血红蛋白/(g/L, $\bar{x} \pm s$)	124.95 $\pm$ 11.18	125.21 $\pm$ 10.53	0.13	0.895
谷丙转氨酶/ (U/L, $\bar{x} \pm s$)	18.89 $\pm$ 3.05	19.11 $\pm$ 3.43	0.39	0.696
谷草转氨酶/ (U/L, $\bar{x} \pm s$)	19.99 $\pm$ 3.82	21.24 $\pm$ 4.03	1.80	0.073
白蛋白/(g/L, $\bar{x} \pm s$)	39.75 $\pm$ 3.79	40.37 $\pm$ 4.06	0.97	0.332
肌酐/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	65.08 $\pm$ 7.97	64.15 $\pm$ 8.23	0.65	0.518
尿素氮/(umol/L, $\bar{x} \pm s$)	6.42 $\pm$ 1.21	6.31 $\pm$ 1.18	0.51	0.610
血糖/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	5.00 $\pm$ 1.09	4.98 $\pm$ 1.04	0.10	0.918
三酰甘油/(mmol/ L, $\bar{x} \pm s$)	2.11 $\pm$ 0.48	2.06 $\pm$ 0.54	0.56	0.573
胆固醇/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	5.71 $\pm$ 1.27	5.63 $\pm$ 1.35	0.35	0.729
C反应蛋白/(mg/ L, $\bar{x} \pm s$)	3.89 $\pm$ 0.91	4.03 $\pm$ 0.82	0.88	0.380
乙肝DNA定量 /例(%)			(6.09)	0.014
<100 Iu/mL	97(74.05)	22(53.66)		
$\geq$ 100 Iu/mL	34(25.95)	19(46.34)		
甲胎蛋白/($\mu g/L$, $\bar{x} \pm s$)	41.96 $\pm$ 11.18	45.64 $\pm$ 10.23	1.89	0.060
透明质酸/($\mu g/L$, $\bar{x} \pm s$)	372.47 $\pm$ 107.18	385.69 $\pm$ 100.21	0.70	0.485
层黏蛋白/($\mu g/L$, $\bar{x} \pm s$)	186.24 $\pm$ 73.45	190.56 $\pm$ 75.33	0.33	0.744
Ⅲ型前胶原/($\mu g/L$, $\bar{x} \pm s$)	288.83 $\pm$ 82.28	292.15 $\pm$ 80.74	0.25	0.802
Ⅳ型胶原/($\mu g/L$, $\bar{x} \pm s$)	237.67 $\pm$ 90.19	248.29 $\pm$ 91.21	0.66	0.513

60万慢性乙型肝炎病人发展成为肝癌^[13]。因此寻找具有高效能诊断价值的预测指标对早期干预有重要的意义。

早期抗病毒治疗可明显减少乙型肝炎相关性肝癌的发生,但部分病人对抗病毒药物不敏感^[14],须及时调整治疗方案。肝穿刺组织活检检查一直是诊断肝癌的金标准,但由于其操作的有创性及诊断的局限性使得其应用受到较大的限制^[15]。血清学联合FIB-4是通过病人年龄、谷丙转氨酶、谷草转氨酶及血小板值计算出来的,不仅操作无创,而且与乙型肝炎肝纤维化有显著的相关性^[16]。现有研究证明,FIB-4在诊断乙型肝炎肝硬化时有较高的价值,其值高低还可评估肝硬化程度及分期^[17]。FIB-4值越高,病人肝脏损害和纤维化程度越重,而随着肝硬化的进展,肝癌的发病率也越来越高,使

表3 恩替卡韦治疗的慢性乙型肝炎肝硬化172例
FIB-4值和FibroScan值对比/ $\bar{x} \pm s$

项目	对照组 (n=131)	肝癌组 (n=41)	t值	P值
入组时FIB-4值	3.08 $\pm$ 0.87	3.39 $\pm$ 0.92	1.96	0.051
入组时FibroScan值/kPa	8.17 $\pm$ 0.98	8.23 $\pm$ 1.02	0.34	0.735
入组6个月FIB-4值	3.40 $\pm$ 0.96	3.92 $\pm$ 1.06	2.95	0.002
入组6个月FibroScan值 /kPa	8.31 $\pm$ 1.05	8.58 $\pm$ 1.20	1.39	0.167
入组12个月FIB-4值	3.54 $\pm$ 1.03	4.03 $\pm$ 1.11	2.61	0.010
入组12个月FibroScan值 /kPa	8.76 $\pm$ 1.16	9.34 $\pm$ 1.52	2.58	0.011
1~6月FIB-4值变化差值	0.36 $\pm$ 0.08	0.49 $\pm$ 0.11	8.26	<0.001
6~12月FIB-4值变化差值	0.14 $\pm$ 0.04	0.11 $\pm$ 0.03	4.42	<0.001
1~12月FIB-4值变化差值	0.46 $\pm$ 0.14	0.64 $\pm$ 0.19	6.56	<0.001
1~6月FIB-4值变化比/%	10.41 $\pm$ 2.63	15.78 $\pm$ 3.17	10.85	<0.001
6~12月FIB-4值变化比/%	3.53 $\pm$ 1.12	2.81 $\pm$ 0.87	3.77	<0.001
1~12月FIB-4值变化比/%	14.94 $\pm$ 3.34	18.88 $\pm$ 3.21	6.65	<0.001

注:FIB-4为基于4项因素的肝纤维化指数,FibroScan为肝脏弹性测定值。

表4 恩替卡韦治疗的慢性乙型肝炎肝硬化172例发展为
肝癌风险的多因素logistic回归分析的赋值表

相关因素	变量	赋值
肝硬化病程	X1	连续变量,实测值
乙肝DNA定量	X2	连续变量,实测值
1~6月FIB-4值变化比	X3	连续变量,实测值
6~12月FIB-4值变化比	X4	连续变量,实测值
1~12月FIB-4值变化比	X5	连续变量,实测值

注:FIB-4为基于4项因素的肝纤维化指数。

得FIB-4与肝癌发生率有一定相关性,但由于缺乏足够的研究数据,其对肝癌的诊断价值不明确。

本研究中纳入189例慢性肝炎肝硬化病人,肝癌发生率是23.83%,符合流行病学规律^[12]。肝癌组肝硬化病程大于对照组。说明肝硬化病程与肝癌发生有密切的相关性。主要是随着肝硬化病程延长,病人纤维增生增加,肝细胞破坏增多,肝功能进行性下降,促进原发性肝癌发生。在本研究中肝癌组年龄和肝硬化病程大于对照组,说明年龄和肝硬化病程对慢性乙型肝炎肝硬化病人发展为肝癌风险有重要的意义,与国外文献研究发现的影响肝癌发生的危险因素一致^[18]。肝癌组乙肝DNA定量阳性的比例高于对照组。说明乙肝DNA定量阳性患肝癌的风险越高。主要是乙肝DNA定量阳性的病人乙型肝炎病毒在体内越活跃。有研究表明乙肝DNA定量和肝癌的进程有密切关系,肝癌的发病率随着乙肝DNA的载量升高明显增长,主要与高病毒载量的乙型肝炎肝硬化病人,能加速肝细胞损害和坏死,使得机体内的肿瘤组织侵袭性增强^[19]。这些均与肝癌的发生有一定相关性。

表5 影响恩替卡韦治疗的慢性乙型肝炎肝硬化172例发展为肝癌风险的多因素logistic回归分析

因素	β 值	标准误	Wald χ^2 值	P值	OR值	95%CI
肝硬化病程	1.46	0.60	6.03	0.014	4.31	(1.34, 13.82)
乙肝DNA定量	1.97	0.93	4.46	0.035	7.19	(1.15, 44.88)
1~6月FIB-4值变化比	0.65	0.17	14.19	<0.001	1.92	(1.37, 2.70)
6~12月FIB-4值变化比	-0.26	0.40	2.92	0.083	0.58	(0.12, 0.65)
1~12月FIB-4值变化比	0.24	0.23	2.93	0.058	0.40	(1.09, 1.81)

注:FIB-4为基于4项因素的肝纤维化指数。

表6 相关指标在预测慢性乙型肝炎肝硬化患肝癌风险的AUC及诊断效能

变量	标准误	P值	AUC	95%CI
肝硬化病程	0.04	<0.001	0.82	(0.75, 0.87)
1~6月FIB-4值变化比	0.03	<0.001	0.90	(0.84, 0.94)
乙肝DNA定量	0.05	<0.001	0.81	(0.74, 0.86)

注:FIB-4为基于4项因素的肝纤维化指数。

FIB-4由公式计算出来的,主要与病人年龄、血小板、谷丙转氨酶和谷草转氨酶有关,这些项目均与病人的肝功能有密切关系,其中年龄越大的病人肝功能减退越多,对血小板破坏增加,而谷丙转氨酶和谷草转氨酶是反应肝功能的重要指标,代表了肝细胞的损伤程度^[20]。在本研究中,两组入组时FIB-4值比较无差异;肝癌组入组6个月后FIB-4、入组12个月FIB-4、1~6月变化差值、1~12月变化差值、1~6月变化比、1~12月变化比均大于对照组;肝癌组6~12月变化差值和6~12月变化比均小于对照组。随着慢性乙型肝炎肝硬化病人病程的延长,FIB-4逐渐升高,肝脏纤维化逐渐加重^[20],肝癌发生率也逐年升高。而乙型肝炎肝硬化病人肝脏功能损害加重,肝细胞破坏增加,谷丙转氨酶及谷草转氨酶等酶类释放进入血液增多,同时血小板破坏增加、生成减少,使得血液中血小板减少,均可导致血液中FIB-4升高。在本研究中肝癌组FIB-4高于对照组,也说明了肝脏破坏越多,肝功能损害越严重,FIB-4升高越明显。但在本研究中,肝癌组病人1~6月FIB-4值变化差值明显高于6~12个月的变化差值,说明肝癌病人随着病程的延长,FIB-4值早期呈明显增高的趋势,早期肝脏纤维化进展快,随着时间延长,肝脏纤维化逐渐形成,其增加趋势逐渐减缓,FIB-4值逐渐趋向于稳定。而对照组,早期肝纤维化进展慢,随着病程延长,肝纤维化逐渐发展,FIB-4值逐渐升高,使得其6~12个月的变化差值和变化比均高于肝癌组。观察其变化比发现,两组1~6月变化比统计值明显高于1~12月和6~12月。故动态监测FIB-4变化对预测肝癌的发生有一定作用。而此时的肝硬度也随着肝纤维进展逐渐升高,即FibroScan值逐渐升高,前6个月变化较小,两组

值对比无差别,随着病程延长,肝纤维化程度加重,肝癌组进展更快,其FibroScan值明显高于对照组。

多因素logistic回归分析显示:肝硬化病程、乙肝DNA和1~6月变化比是慢性乙型肝炎肝硬化病人发展为肝癌风险的独立危险因素,且ROC曲线下面积表明了1~6月变化比(%)预测慢性乙型肝炎肝硬化发展为肝癌风险的诊断效能高于肝硬化病程和乙肝DNA定量。FIB-4与乙型肝炎肝硬化发展为肝癌有明显相关性,且其水平的高低可以反映肝硬化程度的同时,也能预测发生肝癌的危险性,特别是动态监测其变化对临床早期诊断肝癌具有很好的指示作用。前6个月值出现快速增长,当增长到一定程度后增长逐渐减慢,FIB-4趋向于稳定,所有在此多因素回归分析中,6~12月比值和1~12月比值差异无统计学意义。故在1~6月监测其动态变化对早期预测肝癌发生有重要意义。但由于本研究纳入的病例较少,且均是本地区病例,缺乏广泛性,仍需更大样本及延长肝硬化随访时间以观察不同时间段FIB-4变化与肝癌的关系。

综上所述,FIB-4值动态变化对预测慢性乙型肝炎肝硬化病人发展为肝癌风险有较高的价值,有助于临床早期调整治疗方案。

参考文献

- [1] TERRAULT NA, LOK ASF, McMAHON BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance [J]. Hepatology, 2018, 67(4): 1560-1599.
- [2] KIM JH, KIM YD, LEE M, et al. Modified PAGE-B score predicts the risk of hepatocellular carcinoma in Asians with chronic hepatitis B on antiviral therapy [J]. J Hepatol, 2018, 69(5): 1066-1073.
- [3] SEO YS, JANG BK, UM SH, et al. Validation of risk prediction models for the development of HBV-related HCC: a retrospective multi-center 10-year follow-up cohort study [J]. Oncotarget, 2017, 8(68): 113213-113224. DOI: 10.18632/oncotarget.22375.
- [4] PAPATHEODORIDIS GV, IDILMAN R, DALEKOS GN, et al. The risk of hepatocellular carcinoma decreases after the first 5 years of entecavir or tenofovir in Caucasians with chronic hepatitis B [J]. Hepatology, 2017, 66(5): 1444-1453.
- [5] MERCEDES R, BROWN J, MINARD C, et al. A liver biopsy validation pilot study of shear wave elastography, APRI, FIB-4, and

- novel serum biomarkers for liver fibrosis staging in children with chronic viral hepatitis[J]. Global pediatric health, 2020, 7(4): 233-237.
- [6] METWALLY K, ELSABAAY M, ABDEL-SAMIEE M, et al. FIB-5 versus FIB-4 index for assessment of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B affected patients[J]. Clin Exp Hepatol, 2020, 3(6): 1345-1352.
- [7] 中华医学会肝病学分会 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)[J]. 实用肝脏病杂志, 2016, 19(3): 389-400.
- [8] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19(1): 13-24.
- [9] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2017年版)[J]. 中华消化外科杂志, 2017, 16(7): 635-647.
- [10] JEONG J, SHIN JW, JUNG SW, et al. Clinical usefulness of non-invasive fibrosis indices for predicting hepatocellular carcinoma in treatment-naïve patients with chronic hepatitis B following entecavir therapy[J]. Hepatol Res, 2021, 51(9): 923-932.
- [11] KIM MN, HWANG SG, RIM KS, et al. Validation of PAGE-B model in Asian chronic hepatitis B patients receiving entecavir or tenofovir[J]. Liver Int, 2017, 37(12): 1788-1795.
- [12] 周新兰, 马鑫, 王雁冰, 等. APRI、FIB-4 和 GPR 对慢性乙型肝炎肝脏炎症程度的诊断价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(9): 2066-2070.
- [13] WANG HW, LAI HC, HU TH, et al. On-treatment changes in FIB-4 and 1-year FIB-4 values help identify patients with chronic hepatitis B receiving entecavir therapy who have the lowest risk of hepatocellular carcinoma[J]. Cancers, 2020, 12(5): 131-137.
- [14] 汪梦, 刘李斌, 徐国荣, 等. 恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎患者 APRI、FIB4、RPR 指标的变化[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(24): 3710-3714.
- [15] PAPTAEODORIDIS GV, SYPSA V, DALEKOS GN, et al. Hepatocellular carcinoma prediction beyond year 5 of oral therapy in a large cohort of Caucasian patients with chronic hepatitis B[J]. J Hepatol, 2020, 72(6): 1088-1096.
- [16] 付裕. 探讨恩替卡韦联合安络化纤丸对进展期肝纤维化患者的肝硬度及 FIB-4 指数的影响[J]. 中外医疗, 2021, 40(6): 76-78.
- [17] YANG HI, YEH ML, WONG GL, et al. Real-world effectiveness from the Asia Pacific rim liver consortium for HBV risk score for the prediction of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients treated with oral antiviral therapy[J]. J Infect Dis, 2020, 221(3): 389-399.
- [18] UDOMPAP P, SUKONRUT K, SUVANNARER V, et al. Prospective comparison of transient elastography, point shear wave elastography, APRI and FIB-4 for staging liver fibrosis in chronic viral hepatitis[J]. J Viral Hepat, 2020, 27(4): 437-448.
- [19] 王燕芳, 赵杰, 周少英, 等. Forns 指数、FIB-4、APRI、GPR 对 HBV 感染合并非酒精性脂肪肝病肝纤维化的诊断效能分析[J]. 解放军医药杂志, 2021, 33(7): 72-77.
- [20] 刘如玉, 路遥, 申戈, 等. HBeAg 阴性初治慢乙肝患者恩替卡韦 4 年抗病毒治疗 FIB-4 评分动态变化研究[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2020, 34(1): 51-56.

(收稿日期: 2021-12-20, 修回日期: 2022-03-07)

引用本文: 蔺玉建, 徐玉静, 吴振兰. 子痫前期中性粒细胞胞外诱捕网的形成与血管内皮损伤的相关性研究[J]. 安徽医药, 2023, 27(6): 1216-1219. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2023.06.036.

◇临床医学◇



子痫前期中性粒细胞胞外诱捕网的形成与血管内皮损伤的相关性研究

蔺玉建¹, 徐玉静², 吴振兰²

作者单位: ¹潍坊医学院临床医学院, 山东 潍坊 261042;

²潍坊市人民医院产二科, 山东 潍坊 261000

通信作者: 吴振兰, 女, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向为妊娠期高血压疾病, Email: wuzhenlan.wf@163.com

摘要: **目的** 研究子痫前期(PE)病人血清中性粒细胞胞外诱捕网(NETs)来源, 并分析与血管内皮损伤的相关性。**方法** 选取2020年9月至2021年9月潍坊市人民医院收治的30例PE病人作为PE组, 30例正常分娩的健康产妇作为Nor-P组, 同期于该院进行孕前检查的健康未孕妇女30例作为对照组。比较三组的血白细胞及中性粒细胞数量、髓过氧化物酶、NETs、内皮损伤指标含量的差异。采用Pearson检验评估NETs与内皮损伤的相关性。**结果** PE组白细胞数量(12.01 ± 0.88) $\times 10^9/L$ 、中性粒细胞数量(10.22 ± 0.99) $\times 10^9/L$ 及髓过氧化物酶(15.39 ± 0.84) $\mu g/L$ 、NETs(124.68 ± 3.63) ng/L 、血管性血友病因子(vWF)(122.79 ± 4.05) $\mu g/L$ 水平高于对照组和Nor-P组($P < 0.05$)。Pearson相关性分析发现, PE病人血清NETs水平与中性粒细胞数量呈正相关($r = 0.63, P < 0.05$), 同时NETs水平与vWF水平呈正相关($r = 0.83, P < 0.05$)。**结论** PE病人血清中的NETs水平异常升高, 与中性粒细胞数量升高有关, 具体水平可反应血管内皮损伤程度。

关键词: 子痫前期; 中性粒细胞胞外诱捕网; 血管内皮损伤; 过氧化物酶; 血管性血友病因子(vWF)