

比较 ARFI 与 APRI 指数评估慢性丙肝肝纤维化程度的准确性

于慧俊 李 雪 陈春雷 步笑辉

摘 要 **目的** 比较辐射力脉冲成像技术 (ARFI) 和天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 与血小板 (PLT) 的比值 (APRI 指数) 评估慢性丙肝肝纤维化程度的准确性。**方法** 使用 ARFI 技术检查 128 例慢性丙型肝炎患者, 并计算所有患者的 APRI 指数。根据病理结果分析和比较 ARFI 测值和 APRI 指数对慢性丙型肝炎肝纤维化的诊断价值, 以及慢性丙肝患者肝纤维化程度与 ARFI 测量值和 APRI 指数的相关性。**结果** ARFI ($r=0.649$, $P<0.05$) 与肝纤维化分期存在正相关且相关性比 APRI ($r=0.478$, $P<0.05$) 更好。ARFI 和 APRI 诊断慢性丙型肝炎肝纤维化 $\geq S_2$ 的 ROC 曲线下面积分别为 0.775、0.721; $\geq S_3$ 的曲线下面积分别为 0.901、0.787; $=S_4$ 的曲线下面积分别为 0.792、0.780。**结论** ARFI 技术比 APRI 指数能更准确地定量评价慢性丙肝患者的肝纤维化程度, 具有良好的临床应用前景。

关键词 慢性丙型肝炎 声辐射力脉冲成像 APRI 指数

中图分类号 R512.6

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.01.029

Accuracy Comparison between ARFI and APRI Index for Quantitative Evaluating Liver Fibrosis Degree in Chronic Hepatitis C Patients.

Yu Huijun, Li Xue, Chen Chunlei, et al. Hangzhou Air Force Aviation Medicine Appraisal Training Center, Zhejiang 310007, China

Abstract **Objective** To compare the accuracy of the acoustic radiation force impulse (ARFI) and AST/PLT ratio index (APRI) for the assessment of the liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. **Methods** Totally 128 patients with chronic hepatitis C were investigated through the acoustic radiation force impulse (ARFI) technology, and the APRI was calculated. Referring to the pathological examination, all the ARFI and the APRI value were analyzed and compared. The correlation of the liver fibrosis in chronic hepatitis C and the ARFI technology and APRI index were assessed. **Results** ARFI ($r=0.649$, $P<0.05$) had a better correlation with liver fibrosis stage in chronic hepatitis C than APRI ($r=0.478$, $P<0.05$). The areas under the ROC curves for ARFI and APRI were 0.775 and 0.721 for $\geq S_2$, 0.901 and 0.787 for $\geq S_3$, 0.792 and 0.780 for $=S_4$, respectively. **Conclusion** ARFI is more accurate while being applied to evaluate liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C than APRI.

Key words Chronic hepatitis C; Acoustic radiation force impulse; APRI index

近年来慢性丙型肝炎的发生率呈增高趋势, 肝纤维化发展程度是影响肝病患者治疗和预后重要因素。因此, 临床上准确定量地评估肝纤维化的分期和分级状况尤为关键^[1]。长期以来, 临床上判断评估肝纤维化和肝硬化程度的方法主要是有创性的肝脏穿刺活体组织检查技术, 但是该方法不适宜动态连续观测肝纤维化的进展过程。目前, 临床上应用比较广泛的无创性检测肝纤维化程度的方法有两种: 声辐射力脉冲成像技术 (acoustic radiation force impulse, ARFI) 和天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate amino transferase, AST) 与血小板 (platelet, PLT) 的比值 (APRI 指

数)。ARFI 技术是近年来出现的一种准确性相对较高的无创肝脏弹性评估技术, 该技术简便易行, 可操作性强, 可以很好地反映肝纤维化程度^[2]。APRI 指数是评估肝纤维化程度的一种数学模型, 是 AST/PLT 的比值, 可作为无创性的诊断手段, 目前文献中关于 ARFI 技术和 APRI 指数检测肝纤维化程度的准确性和可信度的报道仍较少^[3]。本研究利用 ARFI 技术和 APRI 指数模型检测并分析了 128 例丙肝患者肝纤维化的程度, 探讨两种检测手段的临床应用价值并比较两种方法在评估慢性丙肝患者肝纤维化程度上的准确程度, 为丙肝患者肝纤维化的无创性诊断提供可行性指导。

资料与方法

1. 一般资料: 选取笔者医院 2011 年 2 月至 2013 年 6 月收治的慢性丙型肝炎患者 128 例作为研究对

基金项目: 浙江省医学会临床科研基金资助项目 (2013ZYC-A96)

作者单位: 310007 空军杭州航空医学鉴定训练中心

象,所有研究对象均知情同意,该研究获笔者医院伦理委员会批准。其中男性 86 例,女性 42 例,患者平均年龄 69.1 ± 4.7 岁。所有受试者均为单纯性丙肝患者,排除合并其他类型肝炎及肝癌。同时排除自身免疫性肝病、药物性肝炎及酒精性肝病等其他慢性肝病。诊断符合 2000 年西安会议修订的《病毒性肝炎防治方案》诊断标准^[4]。

2. 仪器和方法:(1)声辐射力脉冲成像检测方法:声辐射力脉冲成像检测使用飞利浦公司彩色多普勒超声仪,凸阵探头。测量时为了避免呼吸和心搏对检查的影响,选择检查受检者的肝右前叶,检查时采取侧卧位,右上肢上抬,受检者屏住呼吸,保持探头与体表的垂直,避开管道结构,取样深度范围距离体表 3~4cm,在尽量避开可见管道的感兴趣区域连续测量 8~9 次,记录剪切波速和取样深度,最终测量结果取平均值作为此次受检者的肝硬度指标^[5]。(2)肝脏穿刺活体组织检查方法:肝穿刺活组织检查 在患者知情并同意的情况下,所有 128 例患者在经过肝脏的声辐射力脉冲成像检测检查后 3 天内行超声引导下肝穿刺活检,活检装置为美国巴德公司生产的 Magnum 多功能活检枪,在活检前完成常规的肝功能和血象检查,对先前 ARFI 检查区域进行穿刺取样。样品组织经处理后,进行切片、染色、显微镜观察。病理诊断标准采用 Scheuer 方案,一般将肝纤维化程度分为 S_0 期、 S_1 期、 S_2 期、 S_3 期和 S_4 期 5 个时期。 S_0 期:无纤维化; S_1 期:汇管区纤维化扩大,局部窦周及小叶内纤维化; S_2 期:汇管区周围纤维化,纤维间隔形成,小叶结构保留; S_3 期:大量纤维间隔形成伴小叶结构紊乱,无肝硬化; S_4 期:早期肝硬化^[6]。(3)APRI 指数测定:血清生化检测 APRI 指数诊断模型中天门冬氨酸氨基转移酶(AST)和血小板(PLT)的检测均在肝穿刺当天或前 1 天完成,使用仪器为全自动生化分析仪和全自动血细胞分析仪。 $APRI = AST(ULN) / PLT(10^9/L)^{[7]}$ 。

3. 统计学方法:应用 SPSS 19.0 统计学软件,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验或方差分析,采用 Spearman 进行相关性分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。肝纤维化程度诊断的精确度使用 ROC 曲线进行分析,ROC 曲线下面积接近 1 时提示有较高的诊断准确性^[8]。

结 果

1. 丙肝无肝纤维化患者及丙肝合并肝纤维化患者的 ARFI 检测结果:所有参与调查的丙肝患者均

能顺利完成检查,在排除了各种肝内脉管和脂肪的影响因素外都能得到肝实时超声弹性数据。无肝纤维化患者及合并肝纤维化患者的 ARFI 的检测结果如图 1 所示。

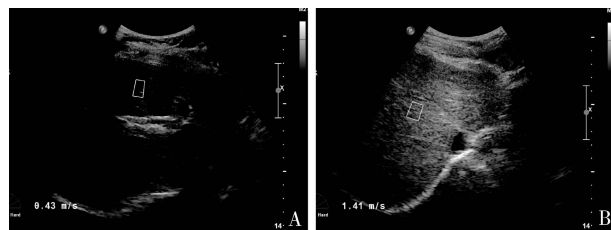


图 1 慢性丙型肝炎无肝纤维化患者及合并肝纤维化患者的 ARFI 检测图

A. 慢性丙型肝炎无肝纤维化患者 ARFI 检测图,声像图示肝脏大小形态正常、实质回声略增粗,分布欠均匀,ARFI 测值 0.43m/s;B. 慢性丙型肝炎合并肝纤维化患者 ARFI 检测图,声像图示肝脏大小形态尚可、实质回声增粗、增强,分布欠均匀,管状结构显示欠清晰,ARFI 测量值为 1.41m/s

2. 慢性丙肝患者肝纤维化的不同分期内的 ARFI 测量值和 APRI 指数比较:慢性丙肝患者不同肝纤维化程度的 ARFI 测量值和 APRI 指数比较结果如表 1 所示。结果表明,随着肝纤维化程度的逐渐严重,ARFI 测量值和 APRI 指数均呈显著增加趋势,差异具有统计学意义($P < 0.05$);其中, S_3 、 S_4 期的 ARFI 测量值和 APRI 指数均大于 S_1 和 S_2 的测量值,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 不同肝纤维化分期 ARFI 测量值和 APRI 指数比较

肝纤维化分期	n	ARFI(m/s)	APRI 指数
S_1	41	1.23 ± 0.34	0.31 ± 0.45
S_2	40	1.48 ± 0.43	0.28 ± 0.38
S_3	30	$2.06 \pm 0.45^{* \#}$	$0.58 \pm 0.59^{* \#}$
S_4	17	$2.30 \pm 0.87^{* \#}$	$0.65 \pm 0.34^{* \#}$
F		1.536	1.268
P		0.026	0.038

与 S_1 比较, * $P < 0.05$; 与 S_2 比较, # $P < 0.05$

3. 慢性丙肝患者肝纤维化程度与 ARFI 测量值和 APRI 指数的相关性:慢性丙型肝炎患者中,肝 ARFI 测值和 APRI 指数均与肝纤维化分期呈正相关,均随着纤维化程度的增加而增大,Spearman 相关系数分别为 0.649($P = 0.001$)和 0.478($P = 0.001$)。

4. ARFI 测量值和 APRI 指数对肝脏纤维化分级的诊断意义以及相对应的 ROC 曲线:不同分期内受试者诊断参数比较如图 2 和表 2 所示,表中列出两种技术的参数如诊断界值、敏感度、特异性。结果显示,

利用 ROC 曲线下面积评估丙肝患者不同肝纤维化程度,在 $\geq S_2$ 、 $\geq S_3$ 及 $= S_4$ 比较中,ARFI 测量值均大于对应的 APRI 指数,表明 ARFI 测量值具有更高的可

信度。在所有的 ROC 曲线下面积比较中, $\geq S_3$ 的 ARFI 测量值最大,为 0.901。

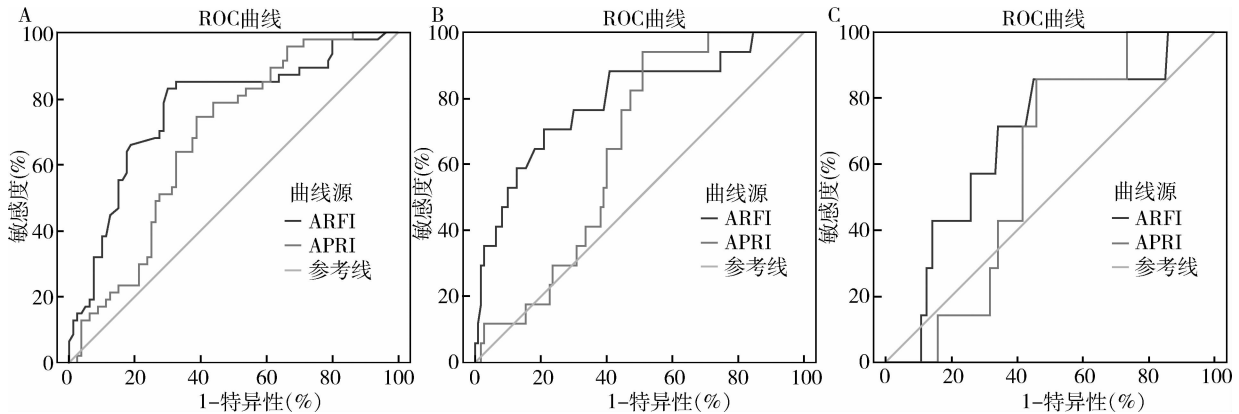


图 2 ARFI 测量值和 APRI 指数的 ROC 曲线
A. B. C. 分别是在 $\geq S_2$ 、 $\geq S_3$ 及 $= S_4$ 为诊断标准时的 ROC 曲线

表 2 ARFI 测量值和 APRI 指数对肝脏纤维化分级的诊断价值比较

诊断参数	$\geq S_2$		$\geq S_3$		S_4	
	ARFI	APRI	ARFI	APRI	ARFI	APRI
诊断界值	1.530	0.171	1.790	0.278	1.789	0.443
曲线下面积	0.775	0.721	0.901	0.787	0.792	0.780
95% CI	0.692 ~ 0.867	0.620 ~ 0.837	0.786 ~ 0.954	0.721 ~ 0.886	0.664 ~ 0.933	0.678 ~ 0.876
敏感度	0.576	0.876	0.764	0.703	0.789	0.789
特异性	0.895	0.564	0.965	0.765	0.754	0.812

讨 论

慢性丙型肝炎的发生率逐年增加,给人们的生存健康造成严重威胁。持续反复的炎症刺激会引发机体的应激修复反应,在伴随纤维增生的同时会在肝组织内堆积大量细胞外基质^[9]。肝脏的纤维化组织如果得不到及时有效的降解,会进一步恶化形成肝硬化甚至肝癌,因此早期及时的诊断对防治肝纤维化和肝硬化具有重要意义。目前肝纤维化的诊断方法主要是有创性的肝活检病理学检查,有创性的检查方式限制了临床使用的广泛性和安全性。声辐射力脉冲成像技术 (ARFI) 是一种新型的无创性评价肝脏组织弹性的超声成像技术,通过对肝脏组织硬度的测量和评估,间接反映肝纤维化程度^[10-12]。APRI 指数是评估肝纤维化程度的一种数学模型,该模型的优势在于仅使用两个简单生化指标 AST 和 PLT,计算公式简单易行,在临床上作为无创性地诊断方式受到越来越多人的关注^[13]。

本研究中,不同肝纤维化分期 ARFI 测量值和 APRI 指数比较结果表明,随着肝纤维化程度的逐渐严重,ARFI 测量值和 APRI 指数均呈显著增加趋势,

且 S_3 、 S_4 期的 ARFI 测量值和 APRI 指数均 $> S_1$ 和 S_2 的测量值。提示 ARFI 技术和 APRI 指数在评估慢性丙肝患者肝纤维化不同分期和分级的有效性。本研究中慢性丙肝患者肝纤维化程度与 ARFI 测量值和 APRI 指数具有较好的正相关性 (Spearman 相关系数分别为 0.649 和 0.478, P 均 < 0.05),说明 ARFI 测量值和 APRI 指数随肝纤维化程度升高而增高,ARFI 测量值和 APRI 指数均能对肝纤维化的发展程度进行有效地评估判断。进一步从相关系数来看,ARFI 测量值与肝纤维化分期的相关性比 APRI 指数更好,这种差异性可能是由于两种测量技术的基本原理不同造成。

ARFI 的技术原理是通过凸阵探头发射低频脉冲剪切波,在高帧频超声成像下,通过产生的局灶性纵向压缩和横向位移而获得深部组织的弹性模量估计,可以在不施加外部压力的情况下就能得到肝脏组织的弹性信息。而 APRI 指数仅使用两个简单生化指标 AST 和 PLT 进行公式计算,其中天门冬氨酸氨基转移酶 AST 容易受护肝降酶的影响,导致其测量值不能正确地反映出真实的含量,因此相对的 APRI 指

数与肝纤维化分期的相关性不如 ARFI 技术。本研究利用 ROC 曲线下面积评估丙肝患者不同肝纤维化程度,发现在 $\geq S_2$ 、 $\geq S_3$ 及 $= S_4$ 中 ARFI 测量值均大于对应的 APRI 指数。通常认为当曲线下面积 >0.8 时,该诊断方法具有更高的可信度。本研究中仅 ARFI 测量值在 $\geq S_3$ 时曲线下面积 >0.8 ,这表明 ARFI 测量值较 APRI 无创模型具有更高的准确性。这与报道的 $\geq S_2$ 时曲线下面积 >0.8 的研究结果有一定的差异^[12]。考虑其原因可能是由于样本量或者病理检测标准不同有关,虽然存在差异性,但均表明 ARFI 技术对慢性丙型肝炎肝纤维化分期具有较高的诊断效能。

综上所述,ARFI 技术和 APRI 指数均可较客观地评估肝纤维化程度,且 ARFI 具有更高的准确性。这两种技术作为无创性诊断慢性丙型肝炎肝纤维化的手段,具有安全、简单、无创等优点,从而为慢性丙型肝炎患者的临床治疗提供重要的参考依据。

参考文献

- 1 Yamagishi M, Shuntho K, Matsushita T. Halfturned truncal switch operation for complete transposition of the great arteries with ventricular septal defect and pulmonary stenosis [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2010, 12(4): 966 - 968
- 2 Ratzu V, Charlotte F, Heurtier A. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease [J]. Gastroenterology, 2012, 128(11): 898 - 1906
- 3 Lewin M, Poujol-Robert A, Boëlle PY, et al. Diffusion - weighted magnetic resonance imaging for the assessment of the fibrosis in chronic hepatitis [J]. Hepatology, 2007, 46(3): 658 - 665
- 4 Grigorescu M, Rusu M, Neculoiu D. The Fibro Test value in discriminating between insignificant and significant fibrosis in chronic hepato-

- tia C patients The Romanian experience [J]. J Gastrointest Liver Dis. 2011, 16(3): 31 - 37
- 5 Boursier J, Bacq Y, Halfon P. Improved diagnostic accuracy of blood tests for severe fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis C [J]. Eur J Gast roenterol Hepatol, 2009, 21(5): 28 - 38
- 6 Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis [J]. Hepatology, 2009, 38(6): 518 - 520
- 7 Schiavon I, Sobavon, Filho RJ. Simple blood tests as noninvasive markers of liver fibrosis in hemodialysis patients with chronic hepatitis C virus infection [J]. Hepatology, 2009, 46(1): 317 - 314
- 8 Nightingale K, Soo MS, Nightingale R. Acoustic radiation force impulse imaging: in vivo demonstration of clinical feasibility [J]. Ultrasound Med Biol, 2012, 28(2): 227 - 235
- 9 Friedrich RU, Wunder K, Kriener S. Liver fibrosis in viral hepatitis: noninvasive assessment with acoustic radiation force impulse imaging versus transient elastography [J]. Radiology, 2009, 25(2): 59 - 62
- 10 Rifai K, Cornberg J, Mederacke I. Clinical feasibility of liver elastography by acoustic radiation force impulse imaging (ARFI) [J]. Digestive and Liver Disease, 2011, 43(6): 491 - 497
- 11 Goertz RS, Amann K, Heide R. An abdominal and thyroid status with acoustic radiation force impulse elastometry - a feasibility study: acoustic radiation force impulse elastometry of human organs [J]. Eur J Radiol, 2011, 80(3): 226 - 230
- 12 Bota S, Sporea I, Sirlu R. The usefulness of spleen stiffness evaluated by acoustic radiation force impulse elastography for the diagnosis of liver cirrhosis [J]. Ultrasound in Medicine & Biology, 2011, 37(8): 55 - 57
- 13 Zhai L, Madden J, Foo WC. Acoustic radiation force impulse imaging of human prostates ex vivo [J]. Ultrasound in Medicine & Biology, 2010, 36(4): 576 - 588

(收稿日期:2015-11-11)

(修回日期:2015-12-02)

巨噬细胞通过分泌抗菌肽 LL-37/hCAP-18 调控卵巢癌细胞的增殖

朱小丹 许文娟 严 晓 毕艳丽

摘 要 目的 研究巨噬细胞是否通过分泌抗菌肽 LL-37/hCAP-18 对卵巢癌细胞的生长增殖进行调控。**方法** 采用 Millicell 插入式细胞培养皿共培养人巨噬细胞和卵巢癌细胞株 SKOV3;通过细胞计数法检测巨噬细胞对卵巢癌细胞增殖能力的影响;流式细胞术检测共培养上清中的相关细胞因子及 LL-37 的水平;实时定量反转录聚合酶链反应在 mRNA 水平检测巨噬细胞和 SKOV3 细胞中 LL-37 mRNA 的表达水平;应用 LL-37 中和抗体抑制 LL-37 的功能及活性,进而通过 MMT 细胞增殖实验

基金项目:上海市普陀区中心医院院内基金资助项目(2013ZD188 1)

作者单位:200062 上海中医药大学附属普陀医院妇产科