

- [9] 张珂,寸伟,何清,等.血液筛查实验室转录介导的扩增法室内质控初探[J].临床输血与检验,2015,17(2):132-135.
- [10] WENG B,XU Y L,YING J,et al. A novel use for Levey-Jennings charts in prenatal molecular diagnosis[J]. BMC Med Genomics,2020,13(1):109-114.
- [11] 贾国荣.传染病血液筛查核酸检测无效原因分析[J].检验医学与临床,2019,16(3):403-405.
- [12] VOLLMER T,DIEKMANN J,KNABBE C,et al. Hepatitis E virus blood donor NAT screening:as much as possible or as much as needed? [J]. Transfusion,2019,59

(2):612-622.

- [13] 陈少彬,何子毅,陈庆恺,等.血液筛查核酸检测内标在系统评价的应用分析[J].中国输血杂志,2016,29(2):201-203.
- [14] 赵倩,谢月娜,姚娜,等. Procleix Panther 核酸检测方法学性能验证评价[J].继续医学教育,2018,32(12):151-153.
- [15] 崔晓蕾.核酸检测无效结果及无效列表的探讨与分析[J].临床输血与检验,2018,20(6):575-578.

(收稿日期:2021-01-17 修回日期:2021-06-01)

• 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.15.042

红细胞体积分布宽度与血小板比值在慢性乙型肝炎患者肝纤维化评估中的临床价值

赵小军

西安医学院第二附属医院检验科,陕西西安 710038

摘要:目的 探讨红细胞体积分布宽度(RDW)与血小板(PLT)比值(RPR)在慢性乙型肝炎(CHB)患者肝纤维化评估中的作用。方法 收集 173 例 CHB 患者作为病例组,评估其肝纤维化、肝硬化程度。收集同期的体检者作为健康对照组,比较两组血常规多项指标和生化指标(清蛋白、血脂、肝肾功能)的差异。比较 CHB 患者不同肝纤维化分期各纤维化指标及 RPR 的水平及诊断价值。结果 随着肝纤维化程度的加重,病例组患者 RPR、Ⅳ型胶原、层粘连蛋白和透明质酸水平逐渐上升,且差异均有统计学意义($P<0.05$)。RPR 对肝纤维化 F2 期诊断的 AUC 为 0.704;对肝纤维化 F3 期诊断的 AUC 为 0.792;对肝纤维化 F4 期诊断的 AUC 为 0.818。结论 对于 CHB 患者,RPR 对于肝细胞纤维化评估具有较好的诊断价值。RDW 和 PLT 是医院中常见的经济、简单的检查方法,参考两者的比值可减少患者肝活检,可在未普及肝纤维化 4 项检查的情况下应用。

关键词:慢性乙型肝炎; 肝纤维化; 红细胞体积分布宽度; 血小板

中图法分类号:R446.11

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)15-2278-04

乙型肝炎病毒(HBV)感染是一个严重的健康问题,据估计超过 3.5 亿人被确诊为慢性 HBV 感染^[1]。若未对此类患者采取适当的干预措施,慢性乙型肝炎(CHB)可能会发展为肝纤维化,并增加肝硬化、肝失代偿和肝细胞癌的风险。肝活检是目前评估肝纤维化程度的金标准。然而,由于其侵入性操作、可能引起并发症的风险、取样误差、判定者的评估误差等,该检测手段通常被视为“不完善的金标准”^[2]。因此,临床提出了几种有效的侵入性较小的评估方法,如肝纤维化 4 项检查[Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、Ⅳ型胶原(Ⅳ-C)、层粘连蛋白(LN)、透明质酸酶(HA)]。肝纤维化 4 项的检测因其高准确度和结果可重复性等优点在临床上得到更广泛的应用^[3-5]。然而,由于肝纤维化 4 项检查技术尚未广泛应用于基层医疗机构,大量慢性肝病患者的肝硬化评估手段依然存在问题。有文献报道可采用红细胞体积分布宽度(RDW)与血小板(PLT)比值(RPR)来诊断肝炎患者的肝纤维化和肝硬化^[6]。然而,这种方法在评估肝纤维化程度时的性

能尚未得到外部充分验证。因此,本研究的目的是比较 RPR 与其他监测方法对于 CHB 患者的显著纤维化、晚期纤维化和肝硬化的诊断性能,以期为临床实践提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2015 年 10 月至 2020 年 10 月在本院诊断为 CHB 的 173 例患者为病例组。纳入标准:(1)CHB 的诊断均符合《慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)》诊断标准^[7];(2)在抗病毒治疗前进行肝活检以评估纤维化和炎症的严重程度;(3)年龄 <80 岁,一般情况良好,且自愿参加配合研究。排除标准:(1)既往有抗病毒治疗史;(2)有其他肝脏疾病史(比如有丙型、丁型肝炎病毒感染等);(3)临床资料不全,检测结果数据不全,未接受肝纤维化 4 项或其他检测;(4)饮酒量 >40 g/d,持续 5 年以上者;(5)有除肝癌外的其他恶性肿瘤。肝纤维化分期标准如下。(1)F0~1 期:汇管区以及汇管区周围纤维化,以及局限在肝窦周围纤维化或者小叶内纤维瘢痕,这时纤维化

的形式范围较小,不足以影响小叶结构的完整性和微循环。(2)F2 期:小叶内有纤维间隔形成,可以见到多条的纤维间隔,但小叶的结构大致保持。(3)F3 期:大量的纤维间隔形成分隔,并破坏肝小叶,导致小叶结构紊乱,但尚无肝硬化出现。部分患者可以出现门静脉高压、食管静脉曲张。(4)F4 期:是指早期肝硬化,形成假小叶,间隔内胶原以及弹力纤维经改建呈平行排列。收集同期的健康体检者作为本研究的健康对照组。所有研究对象均签署临床研究知情同意书。本研究已经获得医院伦理委员会批准。

1.2 方法 (1)患者基本资料:在本院电子病历系统中获得患者的基本信息,如年龄、性别、病理特点等。(2)实验室检测指标:血常规[包括红细胞计数(RBC)、血红蛋白(Hb)、RDW、红细胞平均体积(MCV)、白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)、平均血小板体积(MPV)]、凝血系统指标[包括凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)]、生化指标[包括天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、清蛋白(ALB)、胆红素(TIBL)、碱性磷酸酶(ALP)、 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)、胆碱酯酶(CHE)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋

白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、乳酸脱氢酶(LDH)、尿素、肌酐]、肝纤维化 4 项(包括 PCⅢ、Ⅳ-C、LN、HA)。各指标检测时间均与肝活检同一天。根据检测出的 RDW 和 PLT 计算 RPR: $RPR = RDW(\%) / PLT(\times 10^9 / L)$;根据可用的 AST 与 PLT 计算 APR: $APR = AST(IU / L) / PLT(\times 10^9 / L)$ 。(3)在肝活检的同一天,由一名训练有素的技术人员对 CHB 患者通过肝活检病理检查来评估肝脏纤维化程度。

1.3 统计学处理 使用 SPSS 20.0 进行数据分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用 ANOVA 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;使用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析部分实验室指标的诊断价值;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般资料比较 见表 1。病例组的 Hb、PLT、RDW、WBC、凝血指标(PT、APTT)、肝功能指标(AST、ALT、ALB、A/G、ALP、GGT、CHE)、LDH 以及肝纤维化指标(PCⅢ、Ⅳ-C、LN、HA)与对照组相比,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 CHB 患者与健康对照组的一般资料对比[$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

组别	n	年龄(岁)	性别		RBC ($\times 10^9 / L$)	Hb (g/dL)	RDW (%)	MCV (fL)
			男	女				
病例组	173	45.89 $\pm$ 14.65	99(57.23)	74(42.77)	23.65 $\pm$ 2.95	3.19 $\pm$ 0.57	118.57 $\pm$ 25.15	14.15 $\pm$ 9.75
健康对照组	200	46.23 $\pm$ 15.17	109(54.50)	91(45.50)	23.14 $\pm$ 3.02	3.25 $\pm$ 0.46	125.57 $\pm$ 21.78	12.09 $\pm$ 7.21
t 或 χ^2		0.219	0.279	1.644	1.124	2.881	2.339	0.695
P		0.827	0.597	0.101	0.262	0.004	0.019	0.488

组别	n	WBC ($\times 10^9 / L$)	PLT ($\times 10^9 / L$)	MPV (fL)	PDW (%)	PT (s)	APTT (s)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)
病例组	173	6.19 $\pm$ 2.35	144.41 $\pm$ 65.42	10.68 $\pm$ 2.89	16.39 $\pm$ 0.69	12.15 $\pm$ 1.12	27.24 $\pm$ 2.13	54.38 $\pm$ 67.92	72.68 $\pm$ 12.74
健康对照组	200	5.02 $\pm$ 1.48	173.39 $\pm$ 35.34	10.20 $\pm$ 1.88	16.32 $\pm$ 0.52	14.02 $\pm$ 0.11	30.01 $\pm$ 2.12	17.15 $\pm$ 5.38	18.29 $\pm$ 6.47
t 或 χ^2		5.831	15.392	1.925	1.115	5.152	9.523	56.392	78.943
P		<0.001	<0.001	0.055	0.261	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

组别	n	ALB (g/L)	A/G	TBIL (μ mol/L)	ALP (U/L)	GGT (U/L)	CHE (mU/L)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)
病例组	173	46.77 $\pm$ 8.23	1.03 $\pm$ 0.21	9.22 $\pm$ 8.21	108.39 $\pm$ 48.29	90.56 $\pm$ 22.32	7.68 $\pm$ 3.67	4.33 $\pm$ 1.28	1.26 $\pm$ 1.08
健康对照组	200	30.48 $\pm$ 6.14	1.68 $\pm$ 0.32	8.62 $\pm$ 3.38	78.76 $\pm$ 20.97	20.38 $\pm$ 10.18	5.98 $\pm$ 1.67	4.30 $\pm$ 1.08	1.18 $\pm$ 0.45
t 或 χ^2		13.182	10.465	0.945	14.382	35.382	5.885	0.245	0.956
P		<0.001	<0.001	0.3452	<0.001	<0.001	<0.001	0.806	0.339

组别	n	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	LDH(U/L)	尿素(mmol/L)	肌酐(μ mmol/L)
病例组	173	1.24 $\pm$ 0.28	2.43 $\pm$ 0.89	329.43 $\pm$ 179.35	5.51 $\pm$ 2.02	65.22 $\pm$ 21.48
健康对照组	200	1.29 $\pm$ 0.23	2.29 $\pm$ 0.55	150.12 $\pm$ 45.48	5.45 $\pm$ 1.76	62.94 $\pm$ 14.89
t 或 χ^2		1.893	1.853	73.294	0.248	0.213
P		0.059	0.065	<0.001	0.756	0.923

续表 1 CHB 患者与健康对照组的一般资料对比 $[\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

组别	<i>n</i>	PCⅢ (ng/L)	Ⅳ-C(ng/L)	LN(ng/L)	HA(ng/mL)
病例组	173	11.46±4.45	104.72±26.26	101.39±20.47	272.92±58.39
健康对照组	200	8.38±1.46	75.24±12.39	80.12±12.34	129.21±23.49
<i>t</i> 或 χ^2		11.302	13.943	9.925	39.392
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 在肝纤维化各个阶段相关诊断指标的对比 通过分析,处于 F0~1 期的患者有 21 例(12.14%),处于 F2 期的患者有 34 例(19.65%),处于 F3 期的患者有 42 例(24.28%),处于 F4 期的患者有 76 例(43.93%)。随着肝纤维化程度的加重,病例组患者 RPR、Ⅳ-C、LN 和 HA 的水平逐渐上升,且差异均有统计学意义($P<0.05$)。PCⅢ 水平在 F0~1 期、F2

期、F3 期逐渐上升,而在 F4 期回落到与 F2 期相当的水平。见表 2。

2.3 ROC 曲线分析各指标的诊断价值 RPR、Ⅳ-C、LN 和 HA 的诊断效能见表 3。RPR 对肝纤维化 F2 期的 AUC 为 0.704;对肝纤维化 F3 期的 AUC 为 0.792;对肝纤维化 F4 期的 AUC 为 0.818。

表 2 在肝纤维化各个阶段相关诊断指标的对比 $(\bar{x}\pm s)$

分期	<i>n</i>	RPR	APR	PCⅢ (ng/L)	Ⅳ-C(ng/L)	LN(ng/L)	HA(ng/mL)
F0~1 期	21	0.06±0.01	0.53±0.13	8.40±1.76	78.24±12.39	82.12±12.87	131.26±16.92
F2 期	34	0.08±0.02	1.08±0.27	10.38±2.23	86.57±15.78	84.09±14.21	179.62±32.24
F3 期	42	0.11±0.02	1.09±0.19	15.21±3.12	98.06±20.03	105.39±17.87	291.38±47.39
F4 期	76	0.12±0.03	1.22±0.21	10.54±2.04	123.08±23.07	110.08±19.38	341.39±56.38
<i>F</i>		5.565	2.546	20.291	44.452	26.645	165.482
<i>P</i>		0.001	0.577	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 ROC 曲线分析各指标的诊断价值

研究变量	AUC	95%CI	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	<i>P</i>
RPR						
F2 期	0.704	0.656~0.752	0.75	35.29	98.15	0.199
F3 期	0.792	0.688~0.836	0.80	47.62	99.35	0.006
F4 期	0.818	0.790~0.897	0.82	64.47	95.24	<0.001
Ⅳ-C						
F2 期	0.660	0.516~0.803	85.71 ng/L	61.76	80.95	0.048
F3 期	0.869	0.778~0.958	92.62 ng/L	76.19	90.48	<0.001
F4 期	0.960	0.922~0.998	115.74 ng/L	90.79	100.00	<0.001
LN						
F2 期	0.554	0.397~0.711	82.78 ng/L	55.88	66.67	0.499
F3 期	0.839	0.736~0.941	93.28 ng/L	80.95	85.71	<0.001
F4 期	0.884	0.806~0.962	102.95 ng/L	88.16	85.71	<0.001
HA						
F2 期	0.885	0.796~0.974	144.64 ng/L	88.24	80.95	<0.001
F3 期	0.996	0.988~1.000	219.22 ng/L	97.62	100.00	<0.001
F4 期	1.000	1.000~1.000	283.33 ng/L	100.00	100.00	<0.001

3 讨 论

防止早期肝纤维化发展为肝硬化十分重要^[8],因此,精确评估肝纤维化程度具有重要意义。本研究结

果表明,无创 RPR 在预测 CHB 患者的显著纤维化(F3 期)和肝硬化(F4 期)方面表现出较好的临床诊断价值。RPR 的诊断性能虽然不如肝纤维化 4 项,但它

具有检测价格便宜且易于获得的优点,因为全血细胞计数是临床实践中最常用的实验室检查之一。迄今为止,RDW 升高与多种疾病的不良预后相关^[9-11],而 PLT 可用于指示肝纤维化的严重程度^[12]。RDW 和 PLT 与肝纤维化程度都有密切的相关性^[13-14],本研究旨在使用 RPR 作为 CHB 患者的诊断指标来研究其与组织学纤维化阶段之间的关系。同时,有文献报道了 APR 对肝纤维化阶段有较好的诊断价值^[10-11],因此本研究也同时评估了 APR 与肝纤维化 4 项的诊断性能。在本研究中,随着肝纤维化程度的加深,APR 的水平在逐渐升高,但差异无统计学意义($P>0.05$)。由于肝纤维化 4 项在肝纤维化分期及诊断中的价值已得到广泛验证^[15-16],因此任何预测肝纤维化的新无创方法也应与其进行比较。基于本研究结果,尽管 RPR 与 IV-C、LN、HA 相比灵敏度稍差,但结果显示 RPR 对肝纤维化 F3 期和 F4 期的 AUC 均在 0.750 以上,具有较好的临床诊断价值。因此,当肝纤维化 4 项检查结果难以获取时,RPR 可用于评估 CHB 患者的肝纤维化程度。肝纤维化 4 项主要在大型综合医院中使用和验证,但在基层医疗机构中尚未广泛使用。因此,为了减少患者肝活检,以及对于未普及肝纤维化 4 项的医院而言,RPR 可作为一个简单、经济的备选诊断方法。

同时,本研究也有一些局限性。首先,本研究人群中肝硬化的患病率高(76/173,43.93%)。肝硬化的高患病率可能导致一定的偏差,并可能影响 RPR 最佳截断值的计算。其次,尽管 RPR 的总体诊断性能似乎是可以接受的,但是 RPR 在每个纤维化阶段的范围较广(标准差较大),并且在不同纤维化阶段之间存在一些重叠。因此,用于区分相邻纤维化阶段的临界值比较接近。需要进一步研究纤维化分期平衡分布的数据,以确定 CHB 患者 RPR 的最佳截断值。

综上所述,RDW 和 PLT 是医院中常见的经济、简单的检测指标,RPR 是评估 CHB 患者肝纤维化的一种实用且经济的非侵入性检测指标。RPR 的使用可减少患者肝活检,可在未普及肝纤维化 4 项检查的情况下应用。

参考文献

- [1] 张纪元,代晓朋,刘甲野,等.中国慢性乙型肝炎治愈研究进展与未解决的难题:2019 年香山科学会议纪要[J].中华传染病杂志,2019,37(8):493-497.
- [2] 朱玲斐,马苏亚,邹桂兰,等.实时组织超声弹性成像及瞬时弹性成像相关参数在评价慢性乙型肝炎肝纤维化的应用价值[J].中华医院感染学杂志,2018,28(16):2435-

- 2438.
- [3] 张宇,唐世孝.血清肝纤维化指标对肝纤维化的诊断价值[J].临床肝胆病杂志,2019,35(11):99-104.
- [4] 郑震,徐光武,姚濛.肝纤维化四项指标检测对肝硬化诊断及肝功能评估的价值[J].医学临床研究,2020,37(1):141-143.
- [5] 朱萍,王丽,王红,等.慢性乙型肝炎患者肝纤维化血清标志物水平与肝纤维化分期的关系[J].现代中西医结合杂志,2019,28(24):2643-2647.
- [6] 古巧燕,王会丰,李敏,等.红细胞分布宽度与血小板计数比值指数对评估非酒精性脂肪肝病肝纤维化的临床意义[J].中国热带医学,2019,19(3):263-266.
- [7] 王贵强,王福生,庄辉,等.慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)[J].肝脏,2019,24(12):1335-1356.
- [8] 时克,张群,李玉鑫,等.慢性乙型肝炎相关肝细胞癌风险预测模型的研究进展[J].临床肝胆病杂志,2020,36(10):2315-2319.
- [9] MATTOS A Z, MATTOS A A. Transient Elastography vs. Aspartate aminotransferase to platelet ratio index in hepatitis C: a Meta-analysis[J]. Ann Hepatol, 2017, 16(3):349-357.
- [10] 德吉,白玛,白央,等.慢性乙型肝炎和肝硬化患者肝脏硬度检测值的变化及其影响因素分析[J].实用肝脏病杂志,2019,22(3):104-107.
- [11] LIANG X E, ZHONG C, HUANG L, et al. Optimization of hepatitis B cirrhosis detection by stepwise application of transient elastography and routine biomarkers[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2017, 32(2):459-465.
- [12] 黄春明,杨湛,聂玉强,等. γ -谷氨酰转肽酶/血小板比值对血清转氨酶正常的慢性 HBV 感染者肝纤维化的预测价值分析[J].实用肝脏病杂志,2018,21(6):41-44.
- [13] CHEN Y P, HU X M, LIANG X E, et al. Stepwise application of fibrosis index based on four factors, red cell distribution width-platelet ratio, and aspartate aminotransferase-platelet ratio for compensated hepatitis B fibrosis detection[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2018, 33(1):256-263.
- [14] LEE H W, KANG W, KIM B K, et al. Red cell volume distribution width-to-platelet ratio in assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B[J]. Liver Int, 2016, 36(1):24-30.
- [15] 罗伟波.谷氨酸脱氢酶与肝纤维化四项联合测定对慢性肝炎诊断的临床意义[J].临床输血与检验,2018,20(3):306-308.
- [16] 鲍丽雅,刘梅,杜瑶,等.血清肝纤四项检测在肝硬化诊断中的应用价值[J].检验医学与临床,2020,17(16):2359-2361.