

原发性胆汁性胆管炎患者无创肝硬化诊断敏感指标的筛选

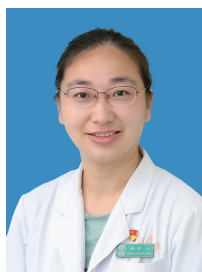
杨 雪, 徐 斌, 刘燕敏, 高 文, 陈 杰, 单 晶, 任美欣, 刘 丹, 边新渠, 韩 莹

基金项目: 北京市医院管理局消化内科学科协同发展中心项目(编号: XXT25); 2018 年度佑安肝病艾滋病基金资助院内中青年人才孵育项目(编号: YNKTTS20180109)

作者单位: 100069 北京, 首都医科大学附属北京佑安医院肝病中心二科(杨 雪, 徐 斌, 刘燕敏, 高 文, 韩 莹), 慢病管理中心(陈 杰), 急诊科(单 晶), 感染与免疫医学科(任美欣), 肝病中心一科(刘 丹), 重症医学科(边新渠)

作者简介: 杨 雪(1985-), 女, 医学硕士, 住院医师, 研究方向: 肝病与传染病的诊治。E-mail: 2115236028@163.com

通信作者: 韩 莹(1978-), 女, 医学博士, 主任医师, 研究方向: 肝病与传染病的诊治。E-mail: gladlyshanying@ccmu.edu.cn



韩 莹, 主任医师, 医学博士, 首都医科大学附属北京佑安医院肝病中心二科主治医师。社会任职: 全国疑难及重症肝病攻关协作组全国委员, 北京医学会肝病学分会乙型肝炎学组、自身免疫性肝病学组委员, 北京医师协会门静脉高压专科医师分会常务理事, 中国医院协会传染病分会自身免疫性肝病学组委员, 中国研究型医院学会肝病专业委员会病毒性肝炎专业学组委员, 中国研究型医院学会分子诊断医学专业委员会肝病精准诊断与治疗学组委员, 北京医学会肝病学分会青年委员, 北京健康促进会中青年委员会门脉高压专家委员会常务委员, 北京健康科普专家。长期从事肝病领域临床、科研、教学工作, 作为项目负责人先后承担传染病重大专项任务级、省部级、校级、院级科研项目 9 项。以第一作者或通信作者发表论文 20 余篇, 其中 SCI 收录论文 2 篇, 中华系列期刊 3 篇。获发明专利 2 项, 软件著作权 1 项。

【摘要】 目的 筛选原发性胆汁性胆管炎(PBC)患者无创肝硬化诊断敏感指标。**方法** 收集 2011—2020 年在首都医科大学附属北京佑安医院住院确诊为 PBC 的患者 380 例。常规电子胃镜、血常规、凝血、肝功能及 B 超检查, 瞬时弹性扫描仪(FibroScan)测定肝脏硬度, 根据肝穿及临床诊断分为肝硬化组 166 例和非肝硬化组 214 例, 比较分析两组指标的差异。随机按 8:2 比例分为模型组和验证组, 通过模型组筛选出敏感指标, 应用随机森林法建立无创肝硬化诊断模型, 然后使用验证组患者验证其诊断效果。**结果** (1) 筛选出红细胞比容(HCT)、红细胞计数、肝脏硬度、胆碱酯酶(CHE)、尿酸、天冬氨酸氨基转氨酶-丙氨酸转氨酶比值(AAR)、胆固醇(CHO)、血小板计数、凝血酶原活动度 9 个对 PBC 肝硬化影响效力最高的指标, 采用随机森林方法建立模型, ROC 曲线下面积为 89.6%。9 个指标中 HCT 影响权重最高。(2) 肝硬化组 HCT[(29.8 ± 7.1)%]较非肝硬化组的(35.4 ± 6.6)%明显降低, 差异有统计学意义($P < 0.001$)。**结论** HCT 可以作为 PBC 患者无创肝硬化诊断模型中重要的指标之一, 它无创且极易获得, 检测难度低, 外推性好, 可能使部分患者避免肝活检。

【关键词】 原发性胆汁性胆管炎; 无创肝硬化模型; 红细胞比容

【中图分类号】 R 575.7 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3806(2021)08-0762-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2021.08.06

Screening of sensitive indicators for diagnosis of cirrhosis by a noninvasive method in patients with primary biliary cholangitis YANG Xue, XU Bin, LIU Yan-min, et al. Second Department of Liver Disease Center, Beijing Youan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China

【Abstract】 Objective To screen the sensitive indicators for the diagnosis of cirrhosis by a noninvasive method in patients with primary biliary cholangitis(PBC). **Methods** A total of 380 patients diagnosed with PBC admitted to Beijing Youan Hospital, Capital Medical University from 2011 to 2020 were collected. The patients underwent routine

electronic gastroscopy, blood routine, blood coagulation, liver function and B-ultrasound examinations, and the patients' liver hardness was detected by FibroScan. According to the results of liver puncture and clinical diagnosis, the patients were divided into cirrhosis group(166 cases) and non-cirrhosis group(214 cases). The differences in the indicators between the two groups were compared and analyzed. The patients were randomly divided into the model group and the validation group according to a ratio of 8:2. The sensitive indicators were screened out from the model group, and a noninvasive diagnostic model of liver cirrhosis was established by using random forest method, and then the efficacy of the diagnostic model was validated by using the patients in the validation group. **Results** (1) A total of 9 indicators with the highest impact effectiveness on PBC cirrhosis were screened, including hematocrit(HCT), erythrocyte count, liver hardness, cholinesterase(CHE), uric acid, ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase(AAR), cholesterol(CHO), platelet count and prothrombin activity. The model was established by using random forest method. The area under the receiver operator characteristic(ROC) curve was 89.6%. Among the 9 indicators, HCT had the highest influence weight. (2) The HCT in the cirrhosis group[$(29.8 \pm 7.1)\%$] was significantly lower than that in the non-cirrhosis group[$(35.4 \pm 6.6)\%$], and the difference was statistically significant($P < 0.001$). **Conclusion** HCT can be used as one of the important indicators in the noninvasive diagnostic model of cirrhosis in PBC patients. It is noninvasive and easy to obtain, with low difficulty of detection and good extrapolation, and may make some patients avoid liver biopsy.

[**Key words**] Primary biliary cholangitis(PBC); Noninvasive cirrhosis model; Hematocrit(HCT)

原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)是一种以慢性肝内胆汁淤积为主的免疫性肝病,其病理特点为进行性、非化脓性、破坏性肝内小胆管炎^[1]。PBC 患者进展至肝硬化失代偿期时,则标志着患者进入终末阶段,预后较差。尽早诊断肝硬化对及时调整治疗方案极为重要。而患者若进入肝硬化期后,肝组织活检风险较高,患者接受程度较差。国内外多个研究表明,单一无创检测手段例如瞬时弹性扫描仪(FibroScan)、B超、CT、血清学标志物对肝硬化程度有一定的诊断及预测价值^[2-3],但是影响因素多,易检测失败或误差较大。现有的肝病无创肝纤维化诊断模型,有的诊断效力低,有的缺乏大规模验证,且多数是针对乙肝、丙肝、酒精性肝病者。因此,临床上需要筛选成本低、准确率高、易于推广并适用于中国 PBC 患者的肝硬化无创诊断指标。本研究拟以肝穿为金标准,筛选 PBC 的无创肝硬化诊断敏感指标,并建立无创肝硬化诊断模型,提高 PBC 的肝硬化早期诊断率,以便尽早调整患者的治疗方案,延缓肝硬化并发症的发生。

1 对象与方法

1.1 研究对象 收集 2011—2020 年在首都医科大学附属北京佑安医院住院确诊为 PBC 的患者 380 例。依据《原发性胆汁性肝硬化(又名原发性胆汁性胆管炎)诊断和治疗共识(2015)》^[4],符合以下 3 项中 2 项者即可诊断为 PBC:(1)血清碱性磷酸酶(alkaline phosphatase,ALP)升高;(2)血清抗线粒体抗体(antimitochondrial antibody,AMA)和(或)M2 亚型阳性;(3)组织学表现为非化脓性破坏性胆管炎,主要

为小叶间胆管的破坏。排除标准:(1)自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis,AIH);(2)PBC-AIH 重叠综合征;(3)病毒性肝炎;(4)药物性肝损害;(5)遗传代谢性肝病;(6)酒精性肝病;(7)非酒精性脂肪性肝病等其他急、慢性肝病。其中 65% 患者接受了肝脏活检。本课题组所有患者的数据均存储于前期建立的肝病研究数据库中,数据完整、准确,在保证研究质量的同时,大大提高了研究效率。

1.2 肝脏硬度检测 采用瞬时弹性扫描仪进行肝脏硬度检测,仪器型号为 FibroScan502,购自法国 Echosens 公司。患者取仰卧位,右臂上抬置头部以充分暴露肋间隙,检测区域为右侧腋前线至腋中线第 7、8、9 肋间隙,连续检测,要求成功检测 10 次,且成功率在 60% 以上,取中位数值作为瞬时弹性扫描仪的最终测定值(单位是 kPa);检测偏差值低于中位值的 30%,无法取得检测值者为检测失败。

1.3 电子胃镜检查 OlympusXQ260 电子胃镜(购自日本 Olympus 公司)由熟练专科医生操作,根据中华医学会肝病学会、消化病学分会和内镜学分会共同制定的 2016 年《肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治指南》^[5],协助判断患者是否合并肝硬化。

1.4 彩色多普勒超声检查 使用 ToshibaPW6000(购自日本东芝公司)、GELOGIQ9 彩色超声诊断仪(购自美国 GE 公司),探头频率为 3.5 MHz,型号为 M12L,记录肝脏形态、大小、脾脏厚度、肋下长度等指标。

1.5 肝活检病理检查 部分患者无肝穿禁忌证的,

行肝活检,由 2 名有经验的病理医师进行阅片。

1.6 肝脏生物化学及血常规测定 丙氨酸转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST)、谷氨酰转肽酶 (glutamyl transpeptidase, GGT)、总胆红素 (total bilirubin, TBil)、白蛋白 (albumin, ALB)、胆碱酯酶 (cholinesterase, CHE)、胆固醇 (cholesterol, CHO) 测定采用全自动生物化学分析仪 (AU5400, 购自日本奥林巴斯公司) 测定。白细胞 (white blood cell, WBC)、血红蛋白及血小板 (platelet, PLT) 计数、红细胞比容 (hematocrit, HCT) 采用血细胞分析仪 Sysmex-xe2100 (购自日本 Sysmex 公司) 测定,质量控制由国家卫生健康委员会临床检验中心负责。

1.7 研究方法 将 380 例患者随机按 8:2 比例分为模型组和验证组。收集模型组患者的血清学指标、影像学检查、病理及胃镜结果,筛选出敏感指标,建立无创诊断模型,在人工智能学习中应用回归分类方法,筛选出影响效力最高的 9 个指标建立模型,应用随机森林法建立无创诊断模型,然后使用验证组患者验证其诊断效果。

1.8 统计学方法 应用 SPSS22.0 软件进行数据分

析。正态分布的计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用成组 t 检验;偏态分布的计量资料以中位数 (下四分位数,上四分位数) [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示,组间比较采用秩和检验。计数资料以率 (%) 表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征曲线下面积评价各无创诊断模型的诊断价值。采用 SPSS Modeler 软件进行随机森林模型分析,先对大量原始数据进行预处理,包括数据清洗、数据集成、数据变换和数据规约。将缺失值使用回归方法进行数据插补,并对多个数据源进行合并存放,同时对各项数据进行归一化处理。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肝硬化组和非肝硬化组一般情况比较 根据肝组织活检,结合临床实验室和影像学结果,将所有患者分为肝硬化组和非肝硬化组。肝硬化组 166 例,其中男 37 例,女 129 例,年龄 (61.53 ± 12.81) 岁。非肝硬化组 214 例,其中男 30 例,女 184 例,年龄 (53.60 ± 11.34) 岁。与非肝硬化组比较,肝硬化组的肝脏硬度、TBil 明显升高,而 ALT、AST、ALB、CHO、PLT 明显降低,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 肝硬化组与非肝硬化组一般情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组 别	例数	性 别		年 龄 (岁)	ALT (U/L)	AST (U/L)	TBil ($\mu\text{mol/L}$)
		男	女				
肝硬化组	166	37	129	61.53 ± 12.81	$38.00(31.29, 76.00)$	$70.00(30.62, 174.62)$	$50.70(6.00, 159.70)$
非肝硬化组	214	30	184	53.60 ± 11.34	$57.20(39.85, 221.85)$	$79.63(31.51, 233.51)$	$30.50(7.76, 156.76)$
$t/\chi^2/Z$	—	4.403		6.387	36.318	9.731	43.755
P	—	0.036		0.000	0.000	0.002	0.000

组 别	例数	ALB(g/L)	CHO(U/L)	WBC(g/L)	PLT	肝脏硬度(kPa)
肝硬化组	166	31.83 ± 7.91	3.64 ± 2.39	5.36 ± 3.40	105.70 ± 69.12	22.00 ± 16.00
非肝硬化组	214	38.44 ± 6.52	5.41 ± 2.64	5.40 ± 2.47	185.16 ± 87.86	7.00 ± 2.00
$t/\chi^2/Z$	—	8.713	6.754	0.128	9.867	12.006
P	—	0.000	0.000	0.898	0.000	0.000

2.2 PBC 患者肝硬化的非侵入性诊断效果 系统筛选出 HCT、红细胞计数、肝脏硬度、CHE、尿酸、天冬氨酸氨基转氨酶-丙氨酸转氨酶比值 (AST/ALT, AAR)、CHO、PLT、凝血酶原活动度 9 个对 PBC 影响效力最高的指标,采用随机森林方法建立模型,ROC 曲线下面积为 95.7%,然后使用验证组患者验证其诊断效果,ROC 曲线下面积为 89.6%。见图 1,2。9 个指标中 HCT 影响权重最高。HCT 诊断 PBC 的灵敏度为 31.6%,特异度为 90.7%,阳性似然比为 79.8%,

阴性似然比为 53.3%,诊断准确度为 58.9%,比值为 4.50。HCT、天冬氨酸氨基转氨酶/血小板指数 (AST/platelet ratio index, APRI) 及 AAR 的 ROC 曲线下面积分别为 0.759、0.687、0.621。

2.3 肝硬化组与非肝硬化组 HCT 比较 肝硬化组 HCT [$(29.8 \pm 7.1)\%$] 较非肝硬化组的 $(35.4 \pm 6.6)\%$ 明显降低,差异有统计学意义 ($t = 7.936, P < 0.001$)。见图 3。

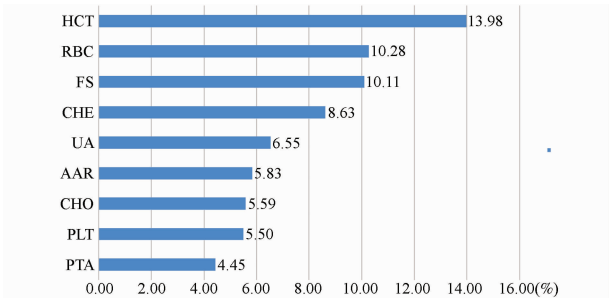


图 1 影响肝硬化发生的 9 个主要指标

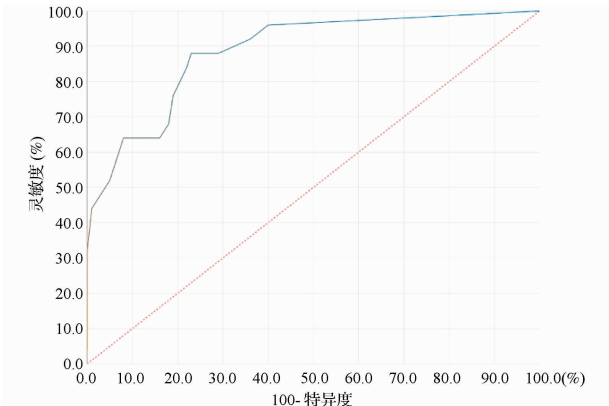


图 2 无创肝硬化诊断模型的 ROC 曲线图

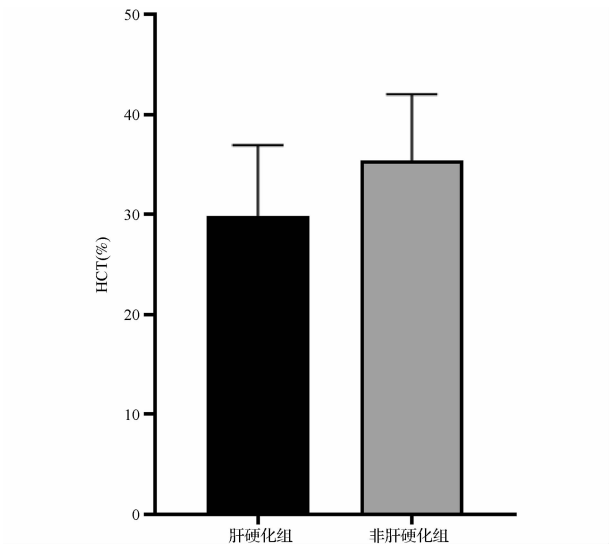


图 3 肝硬化组与非肝硬化组 HCT 比较图

3 讨论

3.1 目前,人工智能广泛应用于医学各个领域^[6]。人工智能在肝纤维化无创诊断领域也有一些研究。国内 FibroScan 在 PBC 方面研究相对较少,国外已有一些学者进行了相关研究^[7]。国外研究认为 FibroScan 评估 PBC 患者肝纤维化的准确性优于其他无创方法^[8-9]。目前国内相关研究及报道较少,且不同项目组的诊断界值不同。由于病理损伤部位及病理基础不同,导致肝脏硬度评估等无创诊断指标对原发性

胆汁性肝硬化的诊断界值不同于其他原因引起的肝硬化。因此,临床上需要准确率高、易于推广并适用于 PBC 患者的肝硬化无创诊断指标。

3.2 本研究中,通过比较肝硬化组和非肝硬化组一般情况,发现肝硬化患者的 TBil 高于非肝硬化患者,ALT、AST、ALB、CHO 及 PLT 水平明显低于非肝硬化患者,这与肝硬化时肝细胞严重坏死、肝细胞功能受损、脾功能亢进有关,符合肝硬化患者生化指标的表现规律^[10-12]。肝硬化组的肝脏硬度明显高于非肝硬化组,但不是肝硬化无创诊断效能最高的指标。

3.3 本研究采用随机森林方法建立了 PBC 无创肝硬化诊断模型,ROC 曲线下面积为 89.6%,高于其他无创肝硬化诊断模型^[13-14]。通过随机森林学习方法筛选出新的影响因子——HCT,发现肝硬化组患者 HCT 较非肝硬化组明显降低,且在肝硬化诊断中影响权重最高。关于纤维化严重程度与 HCT 之间关系的研究很少。有西班牙学者采用 HUGE 模型筛查临床指标稳定的肝硬化患者中慢性肾病的发病率,该模型包括患者的 HCT、血浆尿素水平和性别三方面^[15]。另有研究表明 HCT 与非酒精性脂肪性肝炎患者的纤维化相关^[16]。韩国一项研究显示,非酒精性脂肪性肝炎病理上分为成人型、儿童型。儿童型的纤维化趋势相对重,这可能是因为儿童的甘油三酯、HCT 和 ALB 水平明显低于成人^[17]。

3.4 目前,肝纤维化患者 HCT 较低的机制还不清楚。贫血(低血红蛋白血症)会增加死亡风险,而肝硬化患者晚期常出现溶血性贫血^[18]。因为门脉高压症会导致脾功能亢进,随后出现红细胞沉降、红细胞畸变和溶血性贫血。另外,肝硬化患者经常出现重复性肝功能低下和继发性营养不良,导致贫血发生^[19]。贫血可能会表现为 HCT 降低。HCT 与肝硬化程度呈负相关,可能与上述因素有关。

总之,本研究发现 HCT 是 PBC 患者无创肝硬化诊断模型中重要的指标之一。但是 HCT 不是传统熟知的肝纤维化诊断评估指标,本研究通过机器学习中的随机森林方法筛选出该影响因子,且在本课题组其他肝纤维化研究中得到验证。含有 HCT 的无创诊断模型极易获得,检测难度低,易于普及到贫困地区及基层医院,可从血液学全血细胞计数中获得,是临床实验室肝硬化患者的常规检测指标。基于随机森林方法建立了肝硬化无创诊断模型,模型的诊断精度高于 PBC 的其他肝硬化无创诊断模型,外推性好,可能使部分患者避免肝活检。未来,我们将进行多中心研究来探讨该发现是否具有普遍性。

参考文献

[1] Shah RA, Kowdley KV. Current and potential treatments for primary biliary cholangitis[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020,5(3):306-315.

[2] Yokoda RT, Carey EJ. Primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2019,114(10):1593-1605.

[3] 黎寒梅,施漪雯,尤红.原发性胆汁性胆管炎病理生理过程的新认识[J]. *肝脏*,2018,23(6):470-471.

[4] 中华医学会肝病学分会,中华医学会消化病学分会,中华医学会感染病学分会.原发性胆汁性肝硬化(又名原发性胆汁性胆管炎)诊断和治疗共识(2015)[J]. *中华肝脏病杂志*,2016,24(1):5-13.

[5] 中华医学会肝病学分会,中华医学会消化病学分会,中华医学会内镜学分会.肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治指南[J]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2016,8(1):1-18.

[6] 林浩添,林铎儒.我国未成年人视觉损害人工智能诊疗研究的现状和建议[J]. *中国临床新医学*,2020,13(2):111-114.

[7] Zeng X, Xu C, He D, et al. Influence of hepatic inflammation on FibroScan findings in diagnosing fibrosis in patients with chronic hepatitis B[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2015,41(6):1538-1544.

[8] Vergniol J, Boursier J, Coutzac C, et al. Evolution of noninvasive tests of liver fibrosis is associated with prognosis in patients with chronic hepatitis C[J]. *Hepatology*, 2014,60(1):65-76.

[9] Tansel A, Katz LH, El-Serag HB, et al. Incidence and determinants of hepatocellular carcinoma in autoimmune hepatitis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017,15(8):1207-1217. e4.

[10] Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, et al. Primary biliary cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases[J]. *Hepatology*, 2019,69(1):394-419.

[11] Huang Y, Ying Z, Quan W, et al. The clinical significance of neutrophil-

to-lymphocyte ratio and monocyte-to-lymphocyte ratio in Guillain-Barré syndrome[J]. *Int J Neurosci*, 2018,128(8):729-735.

[12] Terziroli Beretta-Piccoli B, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. The challenges of primary biliary cholangitis: what is new and what needs to be done[J]. *J Autoimmun*, 2019,105:102328.

[13] Loomba R, Adams LA. Advances in non-invasive assessment of hepatic fibrosis[J]. *Gut*, 2020,69(7):1343-1352.

[14] Duan WJ, Wang XZ, Ma AL, et al. Multicenter prospective study to validate a new transient elastography device for staging liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B[J]. *J Dig Dis*, 2020,21(9):519-525.

[15] Musso CG, Casciato P, Terrasa S, et al. Evaluation of HUGE equation (hematocrit, urea, gender) performance for screening chronic kidney disease in clinically stable cirrhotic patients[J]. *Int Urol Nephrol*, 2016,48(9):1555-1557.

[16] Liu L, Cao J, Zhong Z, et al. Noninvasive indicators predict advanced liver fibrosis in autoimmune hepatitis patients[J]. *J Clin Lab Anal*, 2019,33(7):e22922.

[17] Yoon J, Park BH, Kim JH, et al. Investigation of clinical and pathological relationships between adult- and pediatric-type NASH in Korean children[J]. *J Korean Med Sci*, 2018,33(5):e34.

[18] Yen YH, Kuo FY, Kee KM, et al. APRI and FIB-4 in the evaluation of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients stratified by AST level[J]. *PLoS One*, 2018,13(6):e0199760.

[19] Eminler AT, Ayyildiz T, Irak K, et al. AST/ALT ratio is not useful in predicting the degree of fibrosis in chronic viral hepatitis patients[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2015,27(12):1361-1366.

[收稿日期 2021-07-28][本文编辑 吕文娟 余军]

本文引用格式

杨雪,徐斌,刘燕敏,等.原发性胆汁性胆管炎患者无创肝硬化诊断敏感指标的筛选[J]. *中国临床新医学*,2021,14(8):762-766.