技术与方法 文章编号:0253-3626(2011)06-0721-03

瞬时弹性波扫描仪检查在慢性乙型肝炎肝纤维化患者中的应用

张丽涓,王志毅,张大志,石小枫,胡 鹏,周 智,刘 杞,任 红
(重庆医科大学附属第二医院感染科,重庆 400010)

【摘 要】目的:评价瞬时弹性波扫描仪(Fibroscan)检查同血清学、影像学检查在评估慢性乙型肝炎患者肝纤维化及肝硬化程度中的应用。方法:用 Fibroscan 对 1 006 例慢性乙型肝炎及肝硬化患者进行多次系列肝脏硬度测量。由同一操作者对每位检测者进行检查,连续取 10 个检测值,取其中位数为最终检测值;并在 24 h 内同时行血清纤维化指标检查、上腹部核磁共振成像(Magnetic resonance imaging,MRI)检查以及电子胃镜检查。最后通过 SAS8.0 软件包分析 Fibroscan 检查所得肝硬度值与其他各项检查指标之间的量化关系。结果:肝硬化患者 Fibroscan 检查肝硬度值(Liver stiffness values,LSM)明显高于乙型肝炎病毒携带者及慢性乙型肝炎患者,差异具有统计学意义(P 值<0.05)。LSM 值同透明质酸、Ⅲ型胶原、Ⅳ型胶原之间存在明显的正相关,相关系数 r 依次为 0.61、0.42、0.24,且 P 值均<0.05,有统计学意义,其 LSM 值与血清学肝纤谱之间诊断符合率为 77.8%。在 208 例行上腹部 MRI 检查的患者中,检查结果提示二者诊断肝硬化的符合率为 79.2%,且肝硬化组患者 LSM 值明显高于未提示肝硬化组,差异具有统计学意义(P<0.05)。在 124 例行电子胃镜检查的患者中,诊断符合率为 86.7%,肝硬化患者中存在食道胃底静脉曲张者肝硬度值明显高于不存在食道胃底静脉曲张者,二者之间差异同样具有统计学意义(P<0.05),且发现重度食道胃底静脉曲张者 LSM 值明显高于轻度、中度食道胃底静脉曲张者,差异具有统计学意义(P<0.0167)。结论:Fibroscan 检查肝硬度值与影像学肝纤维化程度及血清学肝纤维化指标明显相关。

【关键词】瞬时弹性波扫描仪(Fibroscan);慢性乙型肝炎;肝硬化;肝纤维化;检查
【中国图书分类法分类号】R512.6+2 【文献标志码】A 【收稿日期】2010-12-20

Transient elastography for examining liver fibrosis in patients with chronic Hepatitis B

ZHANG Li-juan, WANG Zhi-yi, ZHANG Da-zhi, SHI Xiao-feng, HU Peng, ZHOU Zhi, LIU Qi, REN Hong
(Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University)

【Abstract】*Objective*: To apply transient elastography (Fibroscan), the serological examination, and imaging studies to assess liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B and cirrhosis. *Methods*: 1 006 patients with chronic hepatitis B and cirrhosis were checked with fibroscan to assess liver stiffness. One subject was tested by the same operator ten times consecutively to get the ten results, the median value of which was taken as the final test result. Then the same subject underwent laboratory examination for serum fibrosis marker, upper abdominal MRI, and video endoscopy within 24 hours. Finally, SAS8.0 package was used to analyze the relationship between the liver hardness value detected with Fibroscan and indexes by other methods. *Results*: There were significant differences between the liver stiffness values (LSM) and serum markers. The LSM value was positively correlated with hyaluronic acid (r=0.61), Ⅲ collagen (r=0.42), and Ⅳ collagen (r=0.24,) (P<0.05), which suggested that both coincidence for diagnosis of liver cirrhosis was 77.8%. In 208 patients undergoing routine upper abdominal magnetic resonance imaging (MRI) examination, the results suggested that both coincidence for diagnosis of liver cirrhosis between LSM and MRI was 79.2%, and the result in liver cirrhosis group was significantly higher than that without cirrhosis, the differences being statistically significant (P<0.05). The diagnosis coincidence rate in 124 patients with routine gastroscopy was 86.7%, in the cirrhosis of liver patients. The LSM in patients with gastric varices were significantly higher than those without gastric varices, the differences being significant (P<0.05). LSM in patients with severe esophageal varices was significantly higher than those with moderate esophageal varices, the difference being statistically significant (P<0.016 7). *Conclusion*: The liver stiffness values are positively correlated with liver fibrosis images and serum fibrosis markers.

【Key words】transient elastography (Fibroscan); chronic hepatitis B; cirrhosis; liver fibrosis; examine

作者介绍:张丽涓(1985-),女,硕士,
研究方向:慢性乙型肝炎发病机理。
通信作者:王志毅,女,教授,Email:wangzhiyi@vip.sina.com。

目前判断肝脏纤维化程度的“金标准”仍是肝组织病理学检查，然而这一检查为有创检查，肝穿组织取样不均匀，患者依从性较差等问题，导致临床难以将肝穿刺活体组织学检查作为常规检查手段。肝纤维化血清学指标也因存在一些局限性，不能较为准确地推断肝组织的纤维化程度。瞬时弹性波扫描仪（Fibroscan）检测是目前受到广泛关注的一种无创诊断方法。本文旨在通过研究肝纤维化血清学各项指标、影像学检查及 Fibroscan 测量肝硬度值（Liver stiffness values，LSM）三者之间的量化关系，在使用无创检查的情况下，用肝硬度值来较为准确地推断肝组织的纤维化程度，判断病情的预后情况。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选择本院 2009 年 11 月-2010 年 5 月住院及门诊的各种慢性肝病患者，共 1 006 例，男性 736 例，女性 270 例，年龄为（41.18+19.21）岁。其中慢性乙型肝炎（Chronic hepatitis B，CHB）患者 304 例，肝硬化患者 408 例，乙型肝炎病毒携带者 294 例。明确乙肝病毒感染 6 个月以上，并排除其他肝炎病毒感染、酒精性肝病、药物性肝损害、自身免疫性肝病、代谢性肝病及血液系统和胆道疾病。诊断标准均符合 2000 年西安会议修订的标准[1]。

1.2 方法

1.2.1 LSM 值检测 Fibroscan 为法国 Echosens 公司产品，检测方法参照 Fibroscan 用户手册。检测区域为右侧腋前线至腋中线第 7、8、9 肋间，连续检测，要求成功检测 10 次，取中位数为最后测定结果，并以弹性值（kPa）表示，无法取得检测值为检测失败。本研究成功检测 1 006 例患者，失败 4例。

1.2.2 肝纤维化血清学检查 血清透明质酸、层粘连蛋白、Ⅲ型胶原、Ⅳ型胶原水平由我院核医学科固定专业人员使用安图生物公司血清肝纤谱检测试剂盒，用安图生物化学发光免疫分析仪检测。

1.2.3 上腹部核磁共振成像（Magnetic resonance imaging，MRI）检查 由本院影像检验科专业人员，使用美国 GE 公司产品 signa Excite Ⅱ 1.5 T 超导型核磁共振扫描仪进行检查。

1.2.4 电子胃镜检查 由本院内窥镜检查室专业人员使用日本的奥林巴斯 260/240 仪器进行检查。

1.3 统计学分析

用 SAS8.0 统计软件对数据进行分析。对计量资料采用均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示。对计量资料的相关分析采用 *Spearman* 秩相关，检验水准 $\alpha=0.05$。对两组计量资料的比较采用两独立样本的 wilcoxon 秩和检验，对多组计量资料的比较采用 *Bonferroni* 方法校正 P 值，校正后检验水准 $\alpha'=0.016\ 7$。

2 结 果

2.1 乙肝病毒携带者组、慢性乙型肝炎组（CHB 组）、肝硬化组患者 Fibroscan 值之间的比较（见表 1）

在 1 006 例患者中，根据临床诊断标准，分为乙型肝炎病毒携带者组、慢性乙型肝炎患者组（CHB 患者组）、肝硬化患者组，其肝硬度值分别为 5.55±1.40、10.60±6.74、26.51±16.03，三者之间差异经多组计量资料的比较采用 Bonferroni 方法校正 P 值，校正水平 $\alpha'=0.016\ 7$。发现两两之间存在明显统计学差异（P 均<0.016 7）。乙肝病毒携带者组与CHB 组差异有统计学意义（$P<0.000\ 1$）；CHB 组与肝硬化组差异有统计学意义（$P<0.000\ 1$）；乙肝病毒携带者组与肝硬化组差异有统计学意义（$P<0.000\ 1$）。

表 1 不同患者的 LSM 值

分组	例数	均数 ± 标准差
病毒携带组	294	5.55 ± 1.40
CHB患者组	304	10.60 ± 6.74
肝硬化组	408	26.51 ± 16.03

注：3 组中两两之间比较的 P 值均 < 0.000 1

2.2 上腹部 MRI 检查肝硬化与无肝硬化组之间的 Fibroscan 值对比

1 006 例患者中有 208 例做了上腹部 MRI 检查，在 208 例行上腹部 MRI 检查者中，根据上腹部 MRI 结果提示分为肝硬化组（166 例）和无肝硬化组（42 例），其 LSM 值分别为 24.65+17.90、13.16+11.84，二者之间经两独立样本的 Wilcoxon 秩和检验分析，$P=0.046\ 2$（<0.05），二者差异存在统计学意义，MRI 提示肝硬化组肝硬度值明显高于未提示肝硬化者。

2.3 电子胃镜检查提示有无食道胃底静脉曲张组之间 Fibroscan 值对比

1 006 例患者中有 124 例行了电子胃镜检查，而在 124例行电子胃镜检查者中，根据提示有无食管胃底静脉曲张者，分为有静脉曲张组（95 例）和无静脉曲张组（29 例），LSM 值分别为 29.19+19.75、17.61+11.69，经两独立样本 Wilcoxon 秩和检验，$P=0.0387$（<0.05），差异具有统计学意义。根据食道胃底静脉曲张的程度，分为轻度食道胃底静脉曲张组、中度食道胃底静脉曲张组以及重度食道胃底静脉曲张组，3 组的 LSM 值依次为：16.67+5.09、19.71+9.05、37.91+21.06。3 组之间比较采用 Bonferroni 方法校正 P 值，校正水平 $\alpha'=0.016\ 7$，发现三者之间的差异具有统计学意义（$P=0.015\ 3<0.016\ 7$），重度食道胃底静脉组 LSM 值明显高于轻度及中度食道胃底静脉曲张组。

此外，根据上腹部 MRI 诊断结果和胃镜检查结果，在同时行 2 项检查的患者中，选出 52 例 2 项检查均符合肝硬化者（上腹部 MRI 和电子胃镜检查双阳性组）、12 例上腹部MRI 提示肝硬化者，但电子胃镜检查未提示食道静脉曲张者（上腹部 MRI 阳性、电子胃镜阴性组）和 12 例 2 项检查均未提示肝硬化患者组（上腹部 MRI 和电子胃镜检查双阴性组），3 组之间比较采用 Kruskal Wallis 检验，发现三者之间的差异具有统计学意义（$P<0.05$），2 项检查双阳性组 LSM 值明显高于其余 2 组。而在对两两之间进行采用 Bonferroni 方法校正 P 值，校正水平 $\alpha'=0.016\ 7$。结果提示上腹部 MRI 和电子胃镜双阳性与上腹部 MRI 阳性、电子胃镜阴性组差异没有统计学意义（$P=0.387\ 2>0.016\ 7$）；上腹部 MRI 阳性、电子胃镜阴性

与上腹部 MRI 和电子胃镜双阴性组差异没有统计学意义（P=0.179 1>0.016 7）；而上腹部 MRI 和电子胃镜双阳性与上腹部 MRI 和电子胃镜双阴性组差异有明显的统计学意义（P=0.014 4<0.016 7）（见表 2）。

表 2 同时行上腹部 MRI 和电子胃镜检查不同组的 LSM 值

分组	例数	均数 ± 标准差
①上腹部 MRI 和胃镜双阳性	52	28.06 ± 12.56
②上腹部 MRI 和胃镜双阴性	12	16.40 ± 5.68
③上腹部 MRI 阳性、胃镜阴性	12	21.03 ± 12.21

注：①和②统计分析 P=0.014 4 < 0.016 7；①和③统计分析 P=0.387 2>0.016 7；②和③统计分析 P= 0.179 1 > 0.016 7

2.4 血清肝纤谱同 Fibroscan 之间的关系

我们对 1 006 例患者均行 Fibroscan 检查，其 LSM 值为 20.07+18.05。采用 Spearman 秩相关，分析血清肝纤谱各项指标与 LSM 值的相关性。发现 LSM 值与透明质酸、Ⅲ型胶原，Ⅳ型胶原之间呈正相关，相关系数依次为 0.61、0.42、0.24，且 P 均<0.05，差异有统计学意义，但与层粘连蛋白之间，但 P> 0.05，差异无统计学意义。

2.5 LSM 值同上腹部 MRI、胃镜诊断肝硬化之间的符合率

分别对 208 名同时行上腹部 MRI 检查、124 名行胃镜检查的患者，根据目前现行的诊断重度肝纤维化及早期肝硬化的界值 17.3 kPa 来检测上腹部 MRI、电子胃镜检查的假阳性率及假阴性率。此外，根据本研究中上腹部 MRI 及电子胃镜检查诊断肝硬化的 LSM 值，拟出 16.7 kPa 作为界值。二者与 LSM 值诊断结果之间的情况见表 3。采用灵敏度、特异度、假阴阳性率、阳性预测值、阴性预测值来分析 LSM 值同上腹部 MRI、胃镜检查在诊断肝硬化上的符合率。结果提示现有诊断标准值 17.3 kPa 和我们根据各项检查拟定的诊断值 16.7 kPa，其上腹部 MRI 诊断重度肝纤维化及肝硬化上的灵敏度、特异度、假阴性率、假阳性率、阳性预测值、阴性预测值均分别为 0.86、0.69、0.14、0.31、0.79、0.31。而现有诊断标准值 17.3 kPa，电子胃镜诊断重度肝纤维化及肝硬化的灵敏度、特异度、假阴性率、假阳性率、阳性预测值、阴性预测值分别为 0.55、0.44、0.42、0.54、0.82、0.25，我们拟定的诊断值为 16.7 kPa，其电子胃镜诊断结果的灵敏度、特异度、假阴性率、假阳性率、阳性预测值、阴性预测值分别为 0.77、0.77、0.13、0.16、0.79、0.30。

表 3 上腹部 MRI 和电子胃镜检查与不同 LSM 值之间诊断结果情况表

LSM值（kPa）	上腹部 MRI		合计	电子胃镜		合计
	肝硬化	非肝硬化		有食道静脉曲张	无食道静脉曲张	
≥17.3	86	24	110	88	18	106
<17.3	70	28	98	10	8	18
合计	156	52	208	98	26	124
≥16.7	86	24	110	74	20	94
<16.7	70	28	98	22	8	30
合计	156	52	208	96	28	124

由此可见，拟定 LSM 值为 16.7 kPa 时，上腹部 MRI 和电子胃镜检查结果在预测肝硬化方面，灵敏度和特异度均同现有诊断标准值 17.3 kPa 时无差异；因此，目前我们拟出预测肝硬化 LSM 值观点同现行的 Fibroscan 诊断值观点基本一致。

3 讨 论

肝纤维化和肝硬化是肝脏炎症长期活动后的常见结局，及早发现重度肝纤维化或早期肝硬化并采取相应治疗措施极为重要，尤其是在各项无创辅助检查显示肝脏处于正常大小，各项血清学检验结果正常或接近正常的时候。肝脏弹性（硬度）测量是目前受到广泛关注的一种无创诊断方法[2]。

Fibroscan 是以超声检查为基础，瞬时弹性波为核心技术，通过 LSM 对慢性肝病患者作出肝纤维化的分期诊断。其工作原理为：仪器上装备有 1 个探极，探极中有 1 个超声换能器，固定于振动器的轴上。振动器传出的小振幅的低频振动通过超声换能器向组织传递。这种振动在通过肝组织时引起弹性剪切波。同时，1 种脉冲回波超声捕获装置跟踪这种波的产生并测量它在肝组织中的速度，通过计算可以得到组织的弹性数值，以千帕（Kilo pascal，kPa）表示。剪切波的速度与组织的弹性直接相关，波的速度越快，弹性数值越大，表面肝组织质地越硬[3]。

目前常用的血清肝纤维化诊断指标为透明质酸、层粘连蛋白、Ⅲ型胶原、Ⅳ型胶原，透明质酸及层粘连蛋白，均属于肝脏糖蛋白，在慢性肝病肝纤维化及肝硬化中生成增多，降解减少，均能反映肝脏纤维化积分程度[4]。本文分析了 Fibroscan 检测值同常用的血清肝纤维谱各项指标之间的关系。发现肝纤维化血清学指标同肝硬度值之间的相关性较好，且与透明质酸的关系较为明显，随着透明质酸的增高，LSM 值明显升高，二者之间存在明显的正相关，因此可以通过血清纤维化指标结合 Fibroscan 肝硬度检查反应临床肝脏纤维化程度的变化情况。

诊断肝纤维化及早期肝硬化的经典无创方法还有影像学检查手段。本研究分析了上腹部 MRI 检查诊断肝硬化同 Fibroscan 检查肝硬度值在诊断肝硬化上的关系，发现通过 Fibroscan 检查定量肝硬度值在诊断肝硬化上同上腹部 MRI 诊断基本一致，二者相结合对肝硬化的诊断更为准确。此外，本研究还对电子胃镜在诊断肝硬化患者是否存在食道静脉曲张与肝硬度值之间关系做了进一步的比较。发现肝硬度值的高低同食道胃底静脉曲张之间存在关系，存在明显食道胃底静脉曲张者 LSM 值明显高于无食道胃底静脉曲张者，且发现重度食道胃底静脉曲张者 Fibroscan 检测 LSM 值高于轻度及中度食道胃底静脉曲张者。二者研究结果同临床诊断结果一致。同时我们也发现上腹部 MRI 检查及电子胃镜检查均提示肝硬化者 LSM 值高于 2 项检查未提示肝硬化及单一检查提示肝硬化者 LSM 值。但是目前由于行双项检查的病例数较少，可积累更多的病历作进一步分析。同时我们对于目前现行的预测早期肝硬化值 17.3 kPa 和通过本研究分析

临床研究　文章编号：0253-3626（2011）06-0724-04

复方马钱子凝胶镇痛及对 IL-6 影响作用的研究

何　凯，刘岳凤，周　洁

（重庆医科大学附属第一医院中西医结合科，重庆　400016）

【摘　要】目的：通过对大鼠炎症疼痛模型痛阈值的观察，以及在血清中检测白细胞介素-6（Interleukin-6，IL-6）的表达，探讨复方马钱子凝胶的镇痛及抑制炎症反应作用及机理。方法：构建甲醛注射大鼠足跖引起的炎症疼痛模型，测量不同时间大鼠足跖疼痛阈值，应用酶联免疫吸附（Enzyme-linked immunosorbent assay，ELISA）方法检测各组大鼠血清中 IL-6 的表达水平。结果：复方马钱子凝胶可明显提高甲醛致痛大鼠的痛阈值（$P<0.01$），抑制血清中 IL-6 表达水平（$P<0.01$）。结论：复方马钱子凝胶治疗软组织炎症疼痛损伤，对 IL-6 的抑制和减轻疼痛的作用，明显优于基质对照组，与扶他林阳性对照组作用相当，提示复方马钱子凝胶外敷，治疗实验性炎症和疼痛方面具有良好的抑制炎症反应和镇痛作用。

【关键词】马钱子；白细胞介素-6；镇痛；炎症

【中国图书分类法分类号】R285.5　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2011-03-25

Study on analgesia and IL-6 effects of nux vomica compound recipe gel

HE Kai，LIU Yue-feng，ZHOU Jie

（*Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine，the First Affiliated Hospital，Chongqing Medical University*）

【Abstract】*Objective*：To discuss analgesia and inhibiting inflammatory reaction mechanism of nux vomica compound recipe，By detecting interleukin（IL）IL-6 expression in inflammatory pain rat models and observing their pain threshold values. *Methods*：Formaldehyde functioning on rat's voix pedis caused voix pedis inflammatory pain. The pain thresholds were measured at different time points. Interleukin 6（IL-6）expression levels were detected in the sera of rats using Enzyme-Linked Immunosorbent Assay（ELISA）. *Results*：Pain threshold remarkably increased in nux vomica compound recipe gel treating group，with internal IL-6 level decreasing at the same time（$P<0.01$）. *Conclusion*：Nux vomica compound recipe gel treating group has remarkably

作者介绍：何　凯（1976-），男，主治医师，硕士，研究方向：中医药外用抗炎及镇痛的研究。

通信作者：刘岳凤，女，副教授，Email：liuyuef@126.com。

提出的预测点 16.7 kPa 之间对于诊断肝硬化的评价指标分析，得出其二者在预测肝硬化上基本呈一致性状态。因此对于目前现行的诊断重度肝纤维化及早期肝硬化界值 17.3 kPa 基本可靠。

本研究进行过程中，出现 4 例 Fibroscan 检测失败者，分析影响肝脏硬度指标准确性甚至导致检查失败和不可靠性值出现的因素。发现其中 1 例患者因体型较为肥胖，以腹部肥胖为主，分析原因考虑为皮下脂肪较厚，影响肝脏弹性波的获取，导致检查失败。另 3 例检查失败者，其上腹部 MRI 和电子胃镜检查均提示明显肝硬化，且既往病史有明显的腹水及消化道出血的情况，临床诊断肝硬化明确，分析原因可能为肝脏严重缩小，肝硬化程度太重，不能准确捕获其弹性回波，导致检测失败。但由于目前检测失败病例有限，具体原因还有待进一步收集病例分析。

综上所述，通过本研究发现上腹部 MRI、电子胃镜、血肝纤维谱透明质酸与 LSM 值之间存在明显关系，因此，可考虑用 Fibroscan 简单、无创、价廉的检查手段，结合各项血清学指标以及影像学检查对慢性乙型肝炎肝纤维化作出比较全面的综合分析，广泛预测肝纤维化、早期肝硬化、食道胃底静脉曲张和相关药物疗效的观察，必要时再行肝脏组织学穿刺检查。

参　考　文　献

[1]　中华医学会肝病学分会，传染病与寄生虫病学分会.病毒性肝炎防治方案[J].中华肝脏病杂志，2000，8（6）：324-329.

[2]　Han K H，Yoon K T.New diagnostic method for liver fibrosis and cirrhosis[J].Intervirology，2008，51（1）：11-16.

[3]　杨爱婷，白艳锋，尤　红.FIBROSCAN 对乙型肝炎肝纤维化诊断的研究进展[J].实用肝脏病杂志，2009，4（12）：142-144.

[4]　罗瑞虹，杨绍基，谢俊强，等.肝纤维化血清五项标志物的诊断意义[J].中华肝脏病杂志，2001，9（3）：148-150.

（责任编辑：冉明会）