

• 诊治分析 •

多层螺旋 CT 联合 TNF- α 、IL-6 评估乙肝肝硬化患者肝脏受损程度及抗病毒治疗短期预后的价值

郑霄, 顾佳萍, 陈佳云, 姚美霞

【关键词】 多层螺旋 CT; 肿瘤坏死因子- α ; 白细胞介素-6; 慢性乙型病毒性肝炎; 肝硬化

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.08.021

【中图分类号】 R575.2; R814.42 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2024)08-1060-04

临床对于乙肝肝硬化患者常采用抗病毒治疗, 能降低病毒载量, 充分改善肝脏纤维化程度, 但需长期甚至终身服药, 长期服药不仅存在不良反应, 甚至会产生耐药性^[1]。若能准确、有效地评估乙肝肝硬化患者抗病毒治疗的预后, 则有利于临床治疗方案的及时调整、疗效及预后评估。多层螺旋 CT 检查具有无创、分辨率高、重复性好等优点, 其可准确显示肝脏病变位置、胆管走向、与附近组织关系等, 还可量化反映局部组织血流灌注情况^[2]。有研究发现^[3], 炎症可能在慢性乙型病毒性肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 的发生、发展中起重要作用。肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 由肝脏产生, CHB 患者体内 TNF- α 大量积累, 其表达与乙肝肝硬化的进展密切相关。白细胞介素-6 (IL-6) 主要由单核巨噬细胞产生, 是炎症介质网络的关键细胞因子, 其在机体免疫调节中具有关键作用。本研究旨在探讨多层螺旋 CT 联合血清 TNF- α 、IL-6 对乙肝肝硬化患者肝脏受损程度及抗病毒治疗短期预后的价值, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2020 年 10 月至 2023 年 6 月浙江大学医学院附属第二医院临平院区收治的乙肝肝硬化患者 100 例, 纳入标准: (1) 根据《慢性乙型肝炎防治指南 (2022 年版)》^[4] 及《肝硬化诊治指南》^[5], 经影像学及病理等检查确诊为乙肝肝硬化; (2) 认知功能正常; (3) 近半年内未接受过抗病毒治疗; (4) 依从性良好; (5) 无免疫及血液系统障碍; (6) 临床资料

完整。排除标准: (1) 其他疾病所致肝硬化者; (2) 合并其他肝炎病毒感染者; (3) 合并肝性脑病、肝衰竭及肝癌等其他肝脏病变者; (4) 存在其他脏器功能障碍者; (5) 合并神经及精神疾病者; (6) 合并恶性肿瘤者; (7) 对研究用药过敏者; (8) 近 2 周使用过抗生素、抗抑郁药及免疫抑制剂等患者; (9) 妊娠、哺乳期妇女; (10) 生存期预计 < 6 个月者。本研究获得浙江大学医学院附属第二医院临平院区医学伦理委员会批准 (审批号: 伦 2020 论第 106 号), 所有研究对象均同意参加本研究并签署书面知情同意书。

本组患者男 66 例, 女 34 例; 年龄 22 ~ 65 岁, 平均 (45.7 $\pm$ 7.6) 岁; 体质量 49 ~ 75 kg, 平均 (64.18 $\pm$ 8.39) kg; Child-Pugh 分级为 A 级 63 例, B 级 27 例, C 级 10 例。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患者均口服恩替卡韦分散片 (正大天晴药业集团股份有限公司; 国药准字: H20100018; 规格: 0.5 mg $\times$ 7 片 $\times$ 4 板/盒), 1 片/次, 1 次/d。

1.2.2 多层螺旋 CT 检查 入院后均采用德国 Siemens Definition As 64 层螺旋 CT 扫描仪进行多层螺旋 CT 检查, 参数设置: 管电流 200 mA, 管电压 120 kV, 螺距 0.984 : 1, 层距 5 mm, 层厚 5 mm。患者取仰卧位, 扫描范围为膈顶处至双肾下级处, 覆盖全肝脏。先行常规平扫后行增强扫描。选择 80 ml 碘海醇为对比剂, 以 3.0 ~ 3.5 ml/s 经肘静脉进行高压输注。然后进行三期扫描, 动脉期 25 ~ 28 s, 门静脉期 70 ~ 75 s, 平衡期 3 ~ 5 min。获取图像后进行薄层重建, 并上传至工作站行三维重建, 采用 Volume 软件处理重建后的轴位图像。观察患者肝脏实质、静脉、动脉、门静脉等部位的结构、密度、形态、血供等情况, 以及周边组织胆囊、脾、淋巴结异常改变, 所选区

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目 (2024KY1462)

作者单位: 311100 杭州, 浙江大学医学院附属第二医院临平院区

通信作者: 郑霄, Email: 1218807046@qq.com

域内取阈值 30 ~ 300 HU (剔除肝脏血管及肝脏周围脂肪、腹水的体积), 测量并记录肝脏体积。

1.2.3 血清 TNF- α 及 IL-6 水平检测 入院后采集患者的清晨空腹静脉血 4 ml, 采用 WG-XXB-FLJ-I 型血液成分分离机, 以半径 10 cm, 3 000 r/min 离心 15 min 后取上清液标本, 并置于 -20℃ 医用低温冰箱保存待检; 采用酶联免疫吸附法检测血清 TNF- α 及 IL-6 水平, 所有检测工作均在血样采集后 2 h 内进行。

1.3 观察指标 (1) 对比不同 Child-Pugh 分级、终末期肝病模型 (model for end-stage liver disease, MELD) 评分患者的肝脏体积差异、CT 征象及血清 TNF- α 、IL-6 水平。其中根据 MELD 评分分为 ≥ 20 分组 (MELD1 组)、10 ~ < 20 分组 (MELD2 组) 及 < 10 分组 (MELD3 组)。(2) 分析患者血清 TNF- α 、IL-6 水平与 CT 体积、CT 征象的相关性。(3) 分析多层螺旋 CT 联合血清 TNF- α 、IL-6 评估乙肝肝硬化患者短期预后的价值。随访 6 个月后评价疗效^[6]: 显效, 患者的肝功能基本恢复, 症状、体征基本消失, 实验室主要指标基本恢复正常; 有效, 患者的肝功能及症状、体征均有所改善, 实验室主要指标较治疗前有所缓解; 无效, 患者的症状、体征及实验室指标无明显改善甚至恶化。

1.4 统计方法 数据采用 SPSS 26.0 分析, 计量资料用均数 $\pm$ 标准差表示, 多组间比较采用 *F* 检验, 多重比较采用 LSD-*t* 检验; 计数资料采用 χ^2 检验。采用 Pearson 分析相关性; 绘制 ROC 曲线评价诊断价值。*P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肝脏体积对比 Child-Pugh 分级 A 级患者的 CT 肝脏体积明显高于 B 级, 且 B 级高于 C 级 (均 *P* < 0.05), 见表 1。MELD3 组 CT 肝脏体积明显高于 MELD2 组, 且 MELD2 组高于 MELD1 组 (均 *P* < 0.05, 见表 2)。

2.2 CT 征象对比 Child-Pugh 分级 A 级患者晕环

征、胆囊窝水肿、淋巴结肿大、胸部改变、腹腔积液的发生率明显低于 B 级, 且 B 级低于 C 级 ($\chi^2 \geq 8.63$, 均 *P* < 0.05), 见表 3。MELD3 组患者的晕环征、胆囊窝水肿、淋巴结肿大、胸部改变、腹腔积液的发生率明显低于 MELD2 组, 且 MELD2 组均低于 MELD1 组 ($\chi^2 \geq 15.77$, 均 *P* < 0.05), 见表 4。

2.3 血清 TNF- α 及 IL-6 水平比较 Child-Pugh 分级 A 级患者血清 TNF- α 、IL-6 水平明显低于 B 级, 且 B 级低于 C 级 (均 *P* < 0.05), 见表 5。MELD3 组患者的血清 TNF- α 及 IL-6 水平明显低于 MELD2 组, 且 MELD2 组均低于 MELD1 组 (均 *P* < 0.05), 见表 6。

2.4 血清 TNF- α 、IL-6 与 CT 体积、CT 征象的相关性分析 血清 TNF- α 、IL-6 与 CT 肝脏体积均呈负相关 (均 *P* < 0.05), 与晕环征、胆囊窝水肿、淋巴结肿大、胸部改变、腹腔积液发生率均呈正相关 (均 *P* < 0.05), 见表 7。

2.5 多层螺旋 CT 联合血清 TNF- α 、IL-6 对乙肝肝硬化治疗患者预后的预测价值 随访 6 个月, 显效 32 例, 有效 48 例, 无效 20 例, 将无效的患者纳入预后不良, 绘制 ROC 曲线。结果显示, 多层螺旋 CT 联合血清 TNF- α 、IL-6 检测的曲线下面积均高于多层螺旋 CT、血清 TNF- α 及血清 IL-6 单一检测 (均 *P* < 0.05), 见图 1 及表 8。

3 讨论

肝实质主要由肝细胞组成, 故肝脏体积可直接反映肝细胞的数量, 是评价肝脏储备功能重要的指标^[7]。而肝硬化后肝细胞数量明显减少, 肝脏体积缩小, 故可借助 CT、MRI 等影像学方法检测肝脏体积, 其异常缩小也可作为肝硬化病情的进展提供参考^[8-9]。相较于常规 CT, 多层螺旋 CT 的扫描速度快, 在空间、时间分辨率上具有明显提升, 还能减少呼吸等因素干扰图像, 减少误诊、漏诊率; 其扫描获得的 CT 三维重建图像上可清晰显示肝叶轮廓、肝脏与周围组织的关系等, 明确肝脏实质的变化, 为测定全肝体积

表 1 不同 Child-Pugh 分级的肝脏体积对比

指标	A 级 (n=63)	B 级 (n=27)	C 级 (n=10)	<i>F</i> 值	<i>P</i> 值
CT 肝脏体积	1 026.32 $\pm$ 121.23	891.64 $\pm$ 73.36	757.56 $\pm$ 57.12	36.45	< 0.05
理论体积	1 486.64 $\pm$ 106.73	1 445.76 $\pm$ 127.69	1 427.22 $\pm$ 117.62	1.99	> 0.05

表 2 不同 MELD 评分的肝脏体积对比

指标	MELD3 组 (n=60)	MELD2 组 (n=29)	MELD1 组 (n=11)	<i>F</i> 值	<i>P</i> 值
CT 肝脏体积	976.48 $\pm$ 132.51	846.97 $\pm$ 74.16	775.29 $\pm$ 48.67	20.34	< 0.05
理论体积	1 452.73 $\pm$ 96.58	1 449.45 $\pm$ 109.52	1 431.42 $\pm$ 85.37	0.21	> 0.05

提供基础,从而准确评估肝脏整体变化;此外,多层螺旋 CT 具有较高的重复率,可确保数据的准确性,不易受到主客观因素制约。本研究发现,不同 Child-Pugh 分级、MELD 评分患者的肝脏体积差异明显,且 CT 肝脏体积随着 Child-Pugh 分级、MELD 评分的升高而逐渐缩小,与陈金良等^[10]的研究结果一致。这表明乙肝肝硬化患者的肝脏体积缩小程度与 Child-Pugh 分级、MELD 评分存在显著相关性。本研究中 Child-Pugh 分级 A 级患者的晕环征、胆囊窝水肿、淋巴结肿大、胸部改变、腹腔积液的发生率低于 B 级、C 级,且各 CT 征象的发生率随着 MELD 评分的升高而降低,这表明肝脏 CT 征象可在一定程度上反映患者肝功能异常及疾病的严重程度。

TNF-α可以调节机体免疫应答功能,增强对入侵的 HBV 的抵抗力,维持机体内部状态稳定,还能介导炎症介质产生,但高表达的 TNF-α会破坏肝细胞,加重机体肝脏炎症,加重肝组织损伤程度。有研究指出^[11-12],HBV 的直接刺激可导致机体 TNF-α水平

表 3 不同 Child-Pugh 分级的 CT 征象对比 例(%)

指标	A 级(n=63)	B 级(n=27)	C 级(n=10)	χ ² 值	P 值
晕环征	11(17.46)	12(44.44)	6(60.00)	11.87	< 0.05
胆囊窝水肿	8(12.70)	8(29.63)	7(70.00)	16.91	< 0.05
淋巴结肿大	6(9.52)	10(37.04)	6(60.00)	17.68	< 0.05
胸部改变	4(6.35)	7(25.93)	6(60.00)	19.69	< 0.05
腹腔积液	4(6.35)	5(18.52)	5(50.00)	8.63	< 0.05

表 4 不同 MELD 评分的 CT 征象对比[例(%)]

指标	MELD3 组 (n=60)	MELD2 组 (n=29)	MELD1 组 (n=11)	χ ² 值	P 值
晕环征	10(16.67)	11(37.93)	8(72.73)	15.77	< 0.05
胆囊窝水肿	7(11.67)	9(31.03)	7(70.00)	17.75	< 0.05
淋巴结肿大	6(10.00)	8(27.59)	8(72.73)	22.05	< 0.05
胸部改变	4(6.67)	6(20.69)	7(63.64)	21.77	< 0.05
腹腔积液	2(3.33)	5(17.24)	7(63.64)	28.43	< 0.05

表 5 不同 Child-Pugh 分级的血清 TNF-α及 IL-6 水平对比 pg/ml

指标	A 级(n=63)	B 级(n=27)	C 级(n=10)	F 值	P 值
TNF-α	32.36±7.64	46.69±8.57	60.64±9.51	69.25	< 0.05
IL-6	31.26±4.25	44.37±6.14	58.62±6.84	157.51	< 0.05

表 6 不同 MELD 评分的血清 TNF-α、IL-6 水平对比 pg/ml

指标	MELD3 组 (n=60)	MELD2 组 (n=29)	MELD1 组 (n=11)	F 值	P 值
TNF-α	33.45±6.58	48.76±6.43	62.79±7.48	117.94	< 0.05
IL-6	30.38±4.49	43.41±4.78	59.36±5.77	208.80	< 0.05

表 8 多层螺旋 CT 联合血清 TNF-α、IL-6 对乙肝肝硬化治疗患者短期预后的预测价值

指标	曲线下面积	标准误差	P 值	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)
多层螺旋 CT	0.792	0.052	< 0.05	0.691 ~ 0.893	83.4	81.6
血清 TNF-α	0.767	0.051	< 0.05	0.667 ~ 0.866	80.3	78.2
血清 IL-6	0.765	0.053	< 0.05	0.661 ~ 0.869	80.1	77.5
联合检测	0.908	0.031	< 0.05	0.847 ~ 0.968	90.2	86.1

升高,而机体内 TNF-α大量积累与乙肝肝硬化和肝癌的发生、发展密切相关,提示该指标可作为观察肝损伤程度的有效指标。IL-6 主要介导和调节免疫反应和炎症反应,在肝损伤早期即呈高表达。本研究结果显示,随着肝损伤程度的不断加重,血清 TNF-α、IL-6 的表达不断升高,提示血清 TNF-α、IL-6 的表达与肝细胞的坏死程度及临床转归相关,对于评估疗效及患者预后有重要意义^[13-14]。进一步经 Pearson 分析发现,乙肝肝硬化患者的血清 TNF-α、IL-6 与 CT 肝脏体积均呈负相关(均 $P < 0.05$),与晕环征、胆囊窝水肿、淋巴结肿大、胸部改变、腹腔积液发生情况均呈正相关(均 $P < 0.05$),这提示多层螺旋 CT 检测的肝脏体积及各 CT 征象可在一定程度上反映肝功能和肝炎严重程度。ROC 曲线也证实,多层螺旋 CT 联合血清 TNF-α、IL-6 检测的曲线下面积均高于多层螺旋 CT、血清 TNF-α及血清 IL-6 单一检测,这表明三者联合检测预测乙肝肝硬化患者短期预后具有较高的临床价值。

表 7 血清 TNF-α、IL-6 与 CT 肝脏体积、CT 征象的相关性分析

指标	TNF-α		IL-6	
	r 值	P 值	r 值	P 值
CT 肝脏体积	-0.806	< 0.05	-0.834	< 0.05
晕环征	0.567	< 0.05	0.574	< 0.05
胆囊窝水肿	0.643	< 0.05	0.656	< 0.05
淋巴结肿大	0.697	< 0.05	0.725	< 0.05
胸部改变	0.732	< 0.05	0.768	< 0.05
腹腔积液	0.513	< 0.05	0.531	< 0.05

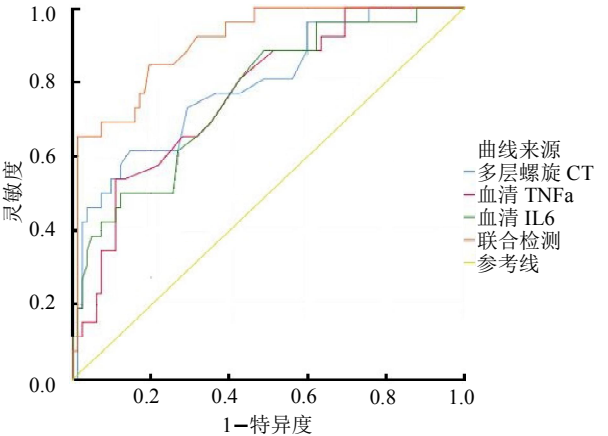


图 1 多层螺旋 CT 联合血清 TNF-α、IL-6 对乙肝肝硬化治疗患者短期预后预测的 ROC 曲线

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] 张惠敏,任明珠,滕艳秋.不同护理策略在乙型肝炎肝硬化失代偿期患者中的应用效果[J].中西医结合护理(中英文),2022(1):154-156.
- [2] 杨卫.利用多层螺旋 CT 测量肝脏体积对肝硬化患者肝脏储备功能的评估价值[J].医疗装备,2022,35(15):13-15.
- [3] 李彩东,张旭强,雷志萍,等.IL-1 β 、IL-6、TNF- α 在慢性 HBV 感染不同临床病程中的临床意义[J].检验医学,2021,36(8):790-794.
- [4] 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(2022 年版)[J].中华临床感染病杂志,2022,15(6):401-427.
- [5] 中华医学会肝病学分会.肝硬化诊治指南[J].中华肝脏病杂志,2019,27(11):846-865.
- [6] 曹智丽,贾贤达,陈春,等.健肝方联合恩替卡韦治疗乙型肝炎硬化的效果[J].中国老年学杂志,2023,43(20):4940-4942.
- [7] 王燕慧,张秀真,刘芳,等.肝转移瘤患者 TACE 术后肝脏体积变化对肝功能及预后的影响[J].实用癌症杂志,2024,39(1):141-144.
- [8] 李珍,陈家明,褚建华,等.CT 测定肝脏体积、SRS 直径和 SRS/PV 值与肝硬化患者 Child-Pugh 分级的关系研究[J].医疗卫生装备,2022,43(2):56-59,82.
- [9] 石文达,崔志新,张丹,等.MSCT 评价肝脏体积、脾脏体积在诊断肝硬化和肝脏储备功能中的应用[J].影像科学与光化学,2022,40(2):377-381.
- [10] 陈金良,李康,宋寄春.乙肝合并肝硬化患者 CT 肝脏体积测量与肝功能分级的相关性分析[J].中国 CT 和 MRI 杂志,2019,17(7):99-102.
- [11] ZHENG M H, LI J, FANG W Z, et al. The TNF- α rs361525 and IFN- γ rs2430561 polymorphisms are associated with liver cirrhosis risk: A comprehensive meta-analysis[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1129767.
- [12] JIANG P L, JIA H Y, QIAN X Y, et al. Single-cell RNA sequencing reveals the immunoregulatory roles of PegIFN- α in patients with chronic hepatitis B[J]. Hepatology, 2024, 79(1): 167-182.
- [13] ALSHAMMARY A F, FARZAN R, ALSABAIE S F, et al. Strategy for immunological analysis of pro-inflammatory cytokine marker studies with chronic hepatitis B virus in Southwestern Region of Saudi Arabia[J]. J Infect Public Health, 2023, 16(10): 1613-1618.
- [14] KARABAY O, GUNAY ESKILER G, ALKURT U, et al. The predictive role of NF- κ B-mediated pro-inflammatory cytokine expression levels in hepatitis B vaccine response[J]. J Immunoassay Immunochem, 2023, 44(2): 192-203.

收稿日期:2024-02-19

(本文编辑:钟美春)

反复妊娠丢失患者单纯抗核抗体阳性对妊娠结局的影响

方玉,林华丽,赵倩倩,余海云

【关键词】 反复妊娠丢失;抗核抗体;妊娠结局;转阴

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.08.022

【中图分类号】 R714.2 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2024)08-1063-03

反复妊娠丢失(recurrent pregnancy loss, RPL)是严重影响育龄期女性身心健康的疾病^[1],各国家地区关于 RPL 的定义不同,2017 年欧洲人类生殖与胚胎学学会(ESHRE)定义 RPL 为连续发生 2 次及以上妊娠 24 周前的胎儿丢失,包括生化妊娠流产^[2]。RPL 的原因多种多样,排除胚胎染色体的因素后,生殖免疫学因素也是备受关注的热点问题^[3]。抗核抗体(anti-nuclear antibody, ANA)是免疫细胞产生的以真核细胞核成分为靶抗原的抗体总称,与多种自身免疫性疾病相关,有研究发现 ANA 阳性与 RPL 存在相关性^[4],但

仍缺乏高级别的证据,且在正常女性中,ANA 也有一定的阳性率,故 ANA 是否为 RPL 的直接原因尚存在争议。本研究观察单纯 ANA 阳性的 RPL 患者再次妊娠期间 ANA 的变化及对妊娠结局的影响,为临床诊疗及产前咨询提供理论参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 前瞻性收集 2021 年 4 月至 2023 年 4 月衢州市妇幼保健院收治的既往有 RPL 病史现再次妊娠孕妇 124 例,纳入标准:(1)RPL 的定义符合 2017 年 ESHRE 建议:连续发生 2 次及以上妊娠 24 周前胎儿丢失,包括生化妊娠流产;(2)年龄 20~40 岁;(3)单纯 ANA 阳性(孕前 ANA 滴度 $\geq 1:80$);

基金项目:衢州市指导性科技攻关项目(2022073)

作者单位:324000 浙江省衢州,衢州市妇幼保健院

通信作者:方玉,Email:13957018705@163.com