

总肝体积/脾脏体积联合血清外泌体 miR-214 在乙型肝炎肝硬化患者中的评估应用

尹博阳 许帮彦 李大鹏

[摘要] 目的 探讨总肝体积/脾脏体积联合血清外泌体 miR-214 在乙型肝炎肝硬化患者中的评估应用。方法 选取因慢性乙型肝炎导致的肝纤维化 49 例和肝硬化患者 21 例作为研究对象,以同期健康体检者 50 例为对照组。三组患者均进行 CT 扫描,测量三组患者总肝体积、肝右叶体积、左内叶体积、左外叶体积和脾脏体积、血清外泌体 miR-214 水平和 HBV-DNA 载量,并计算总肝体积/脾脏体积的比值,分析总肝体积/脾脏体积、miR-214 两指标联合诊断肝硬化的诊断价值。结果 纤维化组、对照组、肝硬化组肝右叶、左内叶、总肝体积依次降低,肝硬化组、纤维化组、对照组左外叶体积依次降低(F 分别=34.54、55.19、70.85、20.43, P 均 <0.05)。对照组、纤维化组、肝硬化组脾脏体积、上下径、厚度水平依次升高(F 分别=342.82、80.38、94.45, P 均 <0.05)。对照组、纤维化组、肝硬化组肝右叶、左内叶、左外叶、总肝体积与脾脏体积比依次降低(F 分别=106.75、106.09、59.66、168.88, P 均 <0.05)。对照组、纤维化组、肝硬化组 HBV-DNA 载量与 miR-214 水平依次升高(F 分别=560.30、350.00, P 均 <0.05)。ROC 曲线显示,总肝体积/脾脏体积、miR-214 两指标联合诊断肝硬化曲线下面积为 0.92,明显高于各单项指标曲线下面积(Z 分别=3.02、3.05, P 均 <0.05)。结论 肝纤维化患者和肝硬化患者各肝叶体积与脾脏体积比均减小,血清外泌体 miR-214 水平和 HBV-DNA 载量均升高,且总肝体积/脾脏体积、miR-214 两指标联合诊断肝硬化有一定价值。

[关键词] CT; 全肝体积; 脾脏体积; 乙型肝炎; 肝纤维化; 肝硬化

Application of whole liver volume/spleen volume combined with serum exosomal miR-214 in evaluating hepatitis B cirrhosis YIN Boyang, XU Bangyan, LI Dapeng. Department of Radiology, Rongjun Hospital of Zhejiang Province, Jiaxing 314000, China.

[Abstract] **Objective** To investigate the application of whole liver volume/spleen volume combined with serum exosomal miR-214 in evaluating hepatitis B cirrhosis. **Methods** Totally 49 patients suffer from liver fibrosis and 21 patients cirrhosis caused by chronic hepatitis B were selected as the research objects, and 50 healthy subjects during the same period were selected as the control group. Upper abdomen of three groups patients was scanned by CT. Total liver volume, right liver lobe volume, left inner lobe volume, left outer lobe volume, serum exosomal miR-214 level and HBV-DNA load were calculated, and the ratio of whole liver volume/spleen volume was calculated. The combined diagnosis value of whole liver volume/spleen volume and miR-214 for liver cirrhosis was analyzed. **Results** The right lobe, left inner lobe, and total liver volume in the fibrosis group, control group, and liver cirrhosis group decreased gradually, and the left lateral lobe volume in the liver cirrhosis group, fibrosis group, and control group decreased gradually ($F=34.54, 55.19, 70.85, 20.43, P<0.05$). The spleen volume, upper and lower diameter, and thickness of the control group, fibrosis group, and liver cirrhosis group increased gradually ($F=342.82, 80.38, 94.45, P<0.05$). The right lobe, left inner lobe, left outer lobe, and the ratio of whole liver volume to spleen volume in the control group, fibrosis group, and liver cirrhosis group decreased gradually ($F=106.75, 106.09, 59.66, 168.88, P<0.05$). The HBV-DNA load and the level of miR-214 in the control group, fibrosis group and liver cirrhosis group were increased gradually ($F=560.30, 350.00, P<0.05$). The area under the ROC of whole liver volume/spleen volume combined with miR-214 for diagnosing liver cirrhosis was 0.92, which was

significantly higher than the area under the ROC of each single index ($Z=3.02, 3.05, P<0.05$). **Conclusion** The ratio of liver lobe volume to spleen vol-

DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2023.001.004

基金项目:嘉兴市科技计划项目(2017BY18049)

作者单位:314000 浙江嘉兴,浙江省荣军医院放射科

ume in patients with liver fibrosis and liver cirrhosis was decreased, serum exosomal miR-214 level and HBV-DNA load were increased, The combination of the whole liver volume/spleen volume and miR-214 has a certain value in the diagnosis of liver cirrhosis.

[Key words] CT; total liver volume; spleen volume; hepatitis B; liver fibrosis; liver cirrhosis

慢性乙型肝炎是指由乙型肝炎病毒感染的一种常见慢性疾病,全球约20亿人被感染,其中慢性携带者约占18%^[1]。慢性乙型肝炎使机体内肝细胞受损,肝脏发生结缔组织增生引起肝纤维化,若纤维化未得到有效控制可能使肝脏进一步损伤出现肝硬化^[2]。早期肝硬化患者肝脏体积无改变,而脾脏体积增大,肝硬化中晚期患者肝脏体积有不同程度缩小,且脾脏逐渐增大。目前临床上常采用CT对肝脾等脏器进行检查,可清晰反映肝脾体积大小,且其与肝纤维化、肝硬化具有相关性。鉴于此,本次研究旨在分析乙型肝炎肝纤维化及肝硬化患者总肝体积/脾脏体积差异关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取浙江省荣军医院2018年5月至2021年7月期间收治的慢性乙型肝炎导致的肝纤维化和肝硬化患者作为研究对象。纳入标准为:①符合慢性乙型肝炎的临床诊断标准^[3];②肝纤维化、肝硬化均经肝穿刺病理学检查确诊;③年龄18~70岁。并剔除:①严重心肾功能异常者;②伴恶性肿瘤者;③妊娠或哺乳期患者;④无法正常交流沟通者;⑤凝血功能异常者。依据上述纳入及排除标准,共纳入70例患者,其中男性45例、女性25例;年龄18~67岁,平均年龄(40.31±9.95)岁。患者均签署了知情同意书。本次研究经我院伦理委员会批准。依据肝穿刺病理学检查结果分为肝硬化组(21例)和肝纤维化组(49例),其中肝硬化组中男性14例、女性7例;年龄18~67岁,平均年龄(40.15±9.86)岁。肝纤维化组中男性31例、女性18例;年龄18~65岁,平均年龄(40.65±9.91)岁。另选取本院同期接受检查的健康志愿者50例作为对照组,其中男性29例、女性21例;年龄19~65岁,平均年龄(41.25±8.74)岁。三组一般资料比较,差异均无统计学意义(P 均>0.05)。

1.2 方法

1.2.1 CT测量肝脏、脾脏体积 对腹部行CT平扫和增强扫描。使用门脉图像测量肝脏体积。CT扫描仪参数设置:电压120 kV;电流300 mAs;旋转速度0.8 r/s;层厚2.5 mm。将原始数据进行处理后测

量肝脏体积,同时描绘出肝脏轮廓,建立肝脏三维模型。以相同方法测量脾脏体积。

1.2.2 肝穿刺病理学检查 在超声引导下经皮肝穿刺活检术取肝组织,进行常规病理石蜡标本制作,由2名病理专业资深医师进行检查诊断。根据慢性乙型肝炎防治指南对肝脏纤维化程度($S_0 \sim S_4$ 级)进行分期^[3]。 S_0 级为无纤维化; S_1 级为汇管区纤维化扩大,局限窦周或小叶内纤维化; S_2 级为汇管区周围纤维化,纤维间隔形成; S_3 级为存在大量纤维间隔,分隔并破坏肝小叶,致小叶结构紊乱,但尚无肝硬化; S_4 级定义为肝硬化。

1.3 观察指标 ①不同肝叶体积:比较三组肝叶各部分体积,包括肝右叶、左内叶、左外叶、总肝体积。②脾脏体积:通过CT测量三组脾脏体积、上下径和厚度。③各肝叶与脾脏体积比。④血清外泌体miR-214水平和HBV-DNA载量。

1.4 统计学方法 采用SPSS 20.0软件进行数据处理。计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间采用 F 检验,三组间两两比较采用 q 检验。并绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析指标联合评估发生肝硬化的诊断效能,曲线下面积比较采用 Z 检验。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组不同肝叶体积比较见表1

由表1可见,三组间肝右叶、左内叶、左外叶、总肝体积比较,差异均有统计学意义(F 分别=34.54、55.19、70.85、20.43, P 均<0.05)。进一步两两比较,纤维化组与对照组比较,肝右叶、左外叶、总肝体积明显增大(q 分别=6.78、4.02、7.41, P 均<0.05),但左内叶体积比较,差异无统计学意义($q=2.01$, $P > 0.05$);纤维化组与肝硬化组比较,肝右叶、左内叶、总肝体积明显增大,左外叶体积明显降低(q 分别=11.48、14.34、13.45、-7.65, P 均<0.05);肝硬化组与对照组比较,肝右叶、左内叶体积明显降低,左外叶体积明显增大(q 分别=-6.28、-12.83、16.65, P 均<0.05),但总肝体积比较,差异无统计学意义($q=1.95$, $P > 0.05$)。

表 1 三组不同肝叶体积比较/cm²

组别	肝右叶	左内叶	左外叶	总肝体积
纤维化组	768.87 ± 83.75* [#]	191.31 ± 30.47 [#]	176.69 ± 20.37* [#]	1162.05 ± 95.28* [#]
肝硬化组	605.48 ± 70.67*	121.52 ± 14.63*	261.92 ± 48.85*	1020.35 ± 128.71
对照组	694.54 ± 72.82	183.76 ± 25.79	156.71 ± 37.93	1056.28 ± 91.73

注: *: 与对照组比较, $P < 0.05$; #: 与肝硬化组比较, $P < 0.05$ 。

2.2 三组脾脏体积、上下径、厚度比较见表 2

表 2 三组脾脏体积、上下径、厚度比较

组别	脾脏体积/cm ²	上下径/cm	厚度/cm
纤维化组	327.36 ± 57.49*	21.76 ± 2.38*	4.62 ± 0.59*
肝硬化组	875.48 ± 213.25* [#]	26.83 ± 2.78* [#]	5.54 ± 1.27* [#]
对照组	235.17 ± 52.61	16.52 ± 3.87	3.29 ± 0.33

注: *: 与对照组比较, $P < 0.05$; #: 与纤维化组比较, $P < 0.05$ 。

由表 2 可见, 三组间脾脏体积、上下径、厚度比较, 差异均有统计学意义 (F 分别=342.82、80.38、94.45, P 均 <0.05)。纤维化组与对照组比较, 脾脏体积、上下径、厚度水平明显升高 (q 分别=6.39、11.71、13.73, P 均 <0.05); 肝硬化组与纤维化组、对照组比较, 脾脏体积、上下径、厚度水平明显升高 (q 分别=29.30、8.73、7.32; 34.33、17.80、17.96, P 均 <0.05)。

2.3 三组各肝叶与脾脏体积比比较见表 3

表 3 三组各肝叶与脾脏体积比比较/%

组别	肝右叶/脾脏体积	左内叶/脾脏体积	左外叶/脾脏体积	总肝体积/脾脏体积
纤维化组	2.35 ± 0.68*	0.58 ± 0.18*	0.54 ± 0.11*	3.55 ± 0.71*
肝硬化组	0.69 ± 0.37* [#]	0.14 ± 0.03* [#]	0.30 ± 0.09* [#]	1.16 ± 0.32* [#]
对照组	2.95 ± 0.54	0.78 ± 0.19	0.67 ± 0.16	4.49 ± 0.79

注: *: 与对照组比较, $P < 0.05$; #: 与纤维化组比较, $P < 0.05$ 。

由表 3 可见, 三组间肝右叶、左内叶、左外叶、总肝体积与脾脏体积比较, 差异均有统计学意义 (F 分别=106.75、106.09、59.66、168.88, P 均 <0.05)。纤维化组与对照组比较, 肝右叶、左内叶、左外叶、总肝体积与脾脏体积比明显降低 (q 分别=7.29、8.32、7.00、9.49, P 均 <0.05); 肝硬化组与纤维化组、对照组比较, 肝右叶、左内叶、左外叶、总肝体积与脾脏体积比明显降低 (q 分别=15.54、14.11、9.96、18.59; 21.22、20.59、15.40、25.98, P 均 <0.05)。

2.4 三组血清外泌体 miR-214 水平和 HBV-DNA 载量比较见表 4

表 4 三组血清外泌体 miR-214 水平和 HBV-DNA 载量比较

组别	HBV-DNA 载量 (10 ⁵ 拷贝/ml)	miR-214
纤维化组	0.93 ± 0.19	2.05 ± 0.31*
肝硬化组	52.48 ± 8.57* [#]	2.89 ± 0.36* [#]
对照组	0.26 ± 0.03	0.94 ± 0.27

注: *: 与对照组比较, $P < 0.05$; #: 与纤维化组比较, $P < 0.05$ 。

由表 4 可见, 三组间 HBV-DNA 载量、miR-214 比较, 差异有统计学意义 (F 分别=560.30、350.00, P

均 <0.05)。纤维化组与对照组比较, miR-214 水平明显升高 ($q=25.73$, $P < 0.05$), 但 HBV-DNA 载量比较差异不明显 ($q=2.01$, $P > 0.05$); 肝硬化组与纤维化组、对照组比较, HBV-DNA 载量与 miR-214 水平均明显升高 (q 分别=78.83、15.00; 80.10、34.94, P 均 <0.05)。

2.5 总肝体积/脾脏体积与血清外泌体 miR-214 水平诊断肝硬化的 ROC 曲线分析见表 5

表 5 总肝体积/脾脏体积、miR-214 诊断肝硬化的

ROC 曲线分析

指标	最佳 截断值	曲线 下面积	灵敏度	特异度	95%CI
miR-214	1.30	0.85	0.63	0.96	0.78 ~ 0.91
总肝体积/ 脾脏体积	4.09	0.87	0.73	0.78	0.75 ~ 0.90
两者联合	—	0.92	0.73	0.94	0.87 ~ 0.96

由表 5 可见, ROC 曲线显示, 总肝体积/脾脏体积、miR-214 两指标联合诊断曲线下面积为 0.92, 明显高于各单项指标曲线下面积 (Z 分别=3.02、3.05, P 均 <0.05)。

3 讨论

肝脏体积大小是反映肝硬化时肝脏病变程度和肝功能指标,而肝硬化后脾脏体积改变是一种代偿性变化,其大小可反映肝硬化病变程度。肝硬化患者肝脏、脾脏体积大小与病情严重程度关系密切。患者处于早期肝硬化时由于肝脏本身代偿能力较强,其损伤较小,此时肝脏可无任何表现,不会出现肝脏疼痛、肝脏体积增大或缩小^[4]。随着病情进一步发展,若肝硬化程度由中度发展到重度,此时肝脏有不同程度体积缩小,肝脏组织细胞出现萎缩,肝功能发生异常,到失代偿阶段患者可伴有黄疸和腹水等症状,此时肝脏体积比正常时缩小极为明显,脾脏体积也明显增大^[5]。本次研究结果显示,纤维化组、对照组、肝硬化组总肝体积依次降低,肝硬化组、纤维化组、对照组左外叶体积依次降低,与郑舒月等^[6]相关研究结果相同。杨卫^[7]通过CT测量肝脏体积发现肝硬化患者随着病情发展,肝脏体积会逐渐缩小。分析原因,肝纤维化和肝硬化时影响肝脏血液运行,导致肝脏各叶血流供给不平衡,从而使各肝叶出现不同程度的增大和萎缩。

目前,关于CT测量慢性乙型肝炎肝纤维化和肝硬化患者脾脏体积的研究较少,本次研究结果显示,对照组、纤维化组、肝硬化组脾脏体积、上下径、厚度水平依次升高。孙浩等^[8]研究显示脾脏体积随着肝硬化加重而不断增大,当出现门静脉高压后脾脏体积甚至可超过肝脏体积,使脾脏内产生大量结缔组织。分析原因,肝纤维化和肝硬化压迫肝内门静脉使其发生狭窄,从而引起门静脉血流受阻和减少,最终导致门静脉高压和脾脏增大。

本次研究通过对各肝叶与脾脏体积比进行统计学分析,结果显示对照组、纤维化组、肝硬化组肝右叶、左内叶、左外叶、总肝体积与脾脏体积比依次降低,表明肝纤维化患者和肝硬化患者各肝叶体积与脾脏体积比均减小,且肝硬化患者各肝叶体积与脾脏体积比更小。与石文达等^[9]相关研究结果相同。分析原因,肝纤维化和肝硬化使肝内血液循环发生障碍,导致患者出现门静脉高压和脾脏增大,且肝硬化患者肝脏严重受损。

miR-214为调控心肌氧化应激的一种物质^[10]。本次研究通过对miR-214水平和HBV-DNA载量进行测量,结果显示肝硬化组患者miR-214水平和HBV-DNA载量明显高于对照组、纤维化组,说明肝硬化患者体内miR-214水平和HBV-DNA载量显著

升高。本次研究结果显示,总肝体积/脾脏体积、miR-214两指标联合诊断曲线下面积较大,提示总肝体积/脾脏体积、miR-214两指标联合诊断肝硬化患者的敏感性和特异性较好,有较高的临床诊断价值。

综上所述,肝纤维化患者、肝硬化患者肝脏各部分体积存在异常,其中肝纤维化和肝硬化患者总肝体积与脾脏体积比水平均降低,且肝硬化患者降低更多,血清外泌体miR-214水平和HBV-DNA载量均升高,总肝体积/脾脏体积联合miR-214指标诊断肝硬化有较高的临床诊断价值。由于本次研究样本量较少,且为单中心研究,还需通过后期大样本和多中心研究来证实。

参考文献

- 1 刘义思,陈新月.治疗慢性乙型肝炎新药研发的研究进展[J].临床肝胆病杂志,2022,38(6):836-841.
- 2 Hu Y,Ye Y,Ye L,et al.Efficacy and safety of interferon alpha therapy in children with chronic hepatitis B: A long-term follow-up cohort study from China[J].Medicine,2019,98(32):e16683.
- 3 中华医学会感染病学分会,中华医学会肝病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[S].中华肝脏病杂志,2019,27(12):938-961.
- 4 Podlaha O,Gane E,Br Un Etto M,et al.Large-scale vial genome analysis identifies novel clinical associations between hepatitis B virus and chronically infected patients[J].Sci Rep,2019,9(1):10529.
- 5 Huang K,Baur AD,Furth C.Prostate-specific membrane antigen-positive manifestations of chronic beryllium lung disease[J].Clin Nucl Med,2019,44(1):64-65.
- 6 郑舒月,吴广利.肝纤维化及肝硬化肝脾体积变化的临床研究[J].临床医药文献电子杂志,2019,6(22):15-19.
- 7 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.
- 8 孙浩,朱桂娟,陈小宇.多层螺旋CT测定全肝体积/脾脏体积比对诊断肝硬化的价值研究[J].实用肝脏病杂志,2020,23(6):27-30.
- 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 刘立朋,张秀丽,张秀英.miR-214调控的凋亡在肝纤维化中的作用[J].中国实验诊断学,2019,23(3):528-530.

(收稿日期 2022-09-19)

(本文编辑 葛芳君)