

# 实时剪切波弹性成像与肝纤维化血清学检测评价兔肝纤维化的效能及相关性研究

刘清玉 薛恩生 俞丽云 何以救 唐秀斌 林文金 钱清富

**摘要** **目的** 探讨实时剪切波弹性成像与肝纤维化血清学检测评估兔肝纤维化程度的效能, 并就二者与肝纤维化病理分期进行相关性研究。**方法** 新西兰大白兔 48 只, 随机分成实验组 40 只(皮下注射四氯化碳橄榄油溶液)和对照组 8 只(皮下注射生理盐水)。在造模开始的第 4、8、12、16 周末随机抽取实验组 10 只和对照组 2 只, 行肝实时剪切波弹性成像、肝纤维化血清学指标和病理检查, 分析肝 Emean 及肝纤维化血清学指标[IV 型胶原蛋白(CIV)、III 型前胶原氨基端肽(PⅢNP)、透明质酸(HA)和层粘蛋白(LN)]与肝纤维化病理分期的相关性; 受试者工作特征(ROC)曲线评估二者对肝纤维化程度的诊断效能。**结果** 40 只实验组中, 死亡 8 只, 32 只造模成功的兔肝脏病理呈不同程度的纤维化; 对照组 8 只均存活。共计 40 只兔参与后期实验, 其中肝纤维化 S0 期 8 只, S1 期 8 只, S2 期 9 只, S3 期 8 只, S4 期 7 只。肝纤维化不同病理分期肝 Emean 比较差异有统计学意义( $F=74.283, P=0.000$ ), 且任意两期之间肝 Emean 比较差异均有统计学意义(均  $P<0.05$ ); 肝 Emean 与肝纤维化病理分期的相关系数为 0.940, 大于 HA、PⅢNP、CIV 和 LN 的相关系数(0.511、0.464、0.527、0.554)。Emean 诊断肝纤维化  $\geq S1$ 、 $\geq S2$ 、 $\geq S3$  及 S4 期的 ROC 曲线下面积均大于 0.90, 大于 CIV、PⅢNP 和 LN 诊断的 ROC 曲线下面积; 且在诊断肝纤维化  $\geq S2$ 、 $\geq S3$ 、S4 期的 ROC 曲线下面积大于 HA 诊断的 ROC 曲线下面积, 差异均有统计学意义(均  $P<0.05$ )。Emean 除与 HA 在诊断肝纤维化  $\geq S1$  期的特异性比较差异无统计学意义外, 其在诊断肝纤维化其他各病理分期的敏感性、特异性均大于 89%, 且均大于各肝纤维化血清学指标的诊断效能(均  $P<0.05$ )。**结论** 实时剪切波弹性成像对兔肝纤维化程度的诊断效能高于肝纤维化血清学指标, 且肝 Emean 与兔肝纤维化程度呈正相关。

**关键词** 超声检查; 弹性成像; 剪切波; 实时; 血清学检测; 肝纤维化; 兔

[中图法分类号] R445.1; R-332

[文献标识码] A

## Efficacy and correlation of real-time shear wave elastography and liver fibrosis serological markers in evaluating liver fibrosis in rabbits

LIU Qingyu, XUE Ensheng, YU Liyun, HE Yimi, TANG Xiubin, LIN Wenjin, QIAN Qingfu

Department of Ultrasound, Fujian Medical University Union Hospital, Fuzhou 350001, China

**ABSTRACT Objective** To evaluate the efficacy of real-time shear wave elastography(SWE) and liver fibrosis serological markers in evaluating liver fibrosis in rabbits, and to analyze the correlation of SWE, liver fibrosis serological markers and pathological stages of hepatic fibrosis. **Methods** A total of 48 New Zealand white rabbits were randomly divided into experimental group( $n=40$ , subcutaneous injection of  $CCl_4$  olive oil solution) and control group( $n=8$ , subcutaneous injection of normal saline). At 4, 8, 12 and 16 weeks after the experiment, 10 rabbits in the experimental group and 2 rabbits in the control group were randomly underwent SWE, liver fibrosis serological markers[type IV collagen(CIV), type III procollagen amino terminal peptide(PⅢNP), laminin(LN), hyaluronic acid(HA)] and pathological examination. Emean values and serum fibrosis markers were correlated with the pathological stages of hepatic fibrosis and diagnostic efficiency on the liver fibrosis severities were evaluated by receiver operating characteristic(ROC) curve. **Results** Among the 48 experimental groups and control group, 40 rabbits successfully molded had different degrees of fibrosis including 8 of S0, 8 of S1, 9 of S2, 8 of S3, and 7 of S4. There was statistically significant difference in the value of Emean value between any two phases(all  $P<0.05$ ). The positive correlation index between Emean value

and liver fibrosis stage was 0.940, which was higher than that of HA, PⅢ NP, CⅣ and LN(0.511, 0.464, 0.527, 0.554). The area under the curve of Emean value diagnosis of liver fibrosis stage equal and greater than S1, S2, S3 and S4 were greater than 0.90, which was higher than that of CⅣ, PⅢ NP and LN, and was higher than HA diagnosis of liver fibrosis equal and greater than S2, S3, S4, the difference were statistically significant (all  $P < 0.05$ ). The sensitivity and specificity of Emean value in the diagnosis of liver fibrosis pathological stage were higher than 89%, and were significantly better than fibrosis serological markers (all  $P < 0.05$ ), except for the difference in the specificity of HA value in the diagnosis of hepatic fibrosis equal and greater than S1. **Conclusion** The diagnostic efficacy of SWE of experimental rabbits is higher than that of fibrosis serological markers. Emean is positively correlated with liver fibrosis in rabbits.

**KEY WORDS** Ultrasonography; Elastography, shear wave, real-time; Serological examination; Liver fibrosis, rabbit

肝纤维化是各类慢性肝病向肝硬化发展的关键阶段,对肝纤维化进行早期诊断和治疗可预防肝硬化的发生。近年,肝纤维化血清学检测被用于评价肝纤维化程度<sup>[1]</sup>,但在临床应用过程中,常发现其结果与肝组织的病理变化不一致<sup>[2]</sup>。临床研究<sup>[3-4]</sup>表明,实时剪切波弹性成像(shear wave elastography, SWE)诊断肝纤维化效能和准确性均较高。因此,本实验采用皮下注射四氯化碳橄榄油溶液制备兔肝纤维化模型,通过比较 SWE 所测肝弹性平均值(mean elasticity, Emean)与肝纤维化血清学指标在评估兔不同程度肝纤维化中的诊断效能,探讨 SWE 用于评估兔不同程度肝纤维化模型的可行性。

## 材料与方法

### 一、动物分组及模型建立

1. 动物分组:选取体质量 2.0~3.0 kg 的成年健康新西兰大白兔 48 只[福建省连江玉华山自然生态农业试验场,许可证号 SCX(闽)-2014-0001],随机分成两组,其中实验组 40 只(皮下注射四氯化碳橄榄油溶液)和对照组 8 只(皮下注射生理盐水)。

2. 模型建立:为保证实验兔存活,实验组皮下注射剂量根据前一周体质量增减幅度进行调整,方法如下:前两周皮下注射 50%四氯化碳橄榄油溶液(由 99.9%四氯化碳和橄榄油按体积比 1:1 配制)0.3 ml/kg,第 3 周开始调整为 0.2 ml/kg;对照组前两周皮下注射生理盐水 0.3 ml/kg,第 3 周开始调整为 0.2 ml/kg。均每周 2 次,实验期间两组均正常饮食。造模过程中监测兔进食、饮水、皮毛、体质量变化,以及兔活动情况。本实验经我院伦理委员会批准。

### 二、两组兔肝纤维化血清学检测和超声数据收集

在造模开始的第 4、8、12、16 周末,随机抽取实验组 10 只、对照组 2 只兔;对每只兔同时行肝纤维化血清学检测和肝脏超声检查。

1. 肝纤维化血清学检测:禁食 8 h 后,经兔耳的中

央动脉抽血 3 ml,注入枸橼酸钠真空管内静置 10 min,待血液凝固分层后,经离心(4000 r/min, 10 min)分离制得血浆,送至检验科采用化学发光免疫竞争法检测肝纤维化血清学指标,包括透明质酸(hyaluronic acid, HA)、Ⅳ型胶原蛋白(type Ⅳ collagen, CⅣ)、Ⅲ型前胶原氨基端肽(procollagen type Ⅲ N-peptide, PⅢ NP)和层粘蛋白(laminin, LN)。所有试剂均购自深圳市新产业生物医学工程股份有限公司。

2. 超声数据收集:使用法国声科 Super Sonic Imagine Aixplorer ShearWave™ 彩色多普勒超声诊断仪,线阵探头,频率 4~10 MHz。超声检查前将兔中上腹部毛脱净,立位固定在固定板上,先行常规超声检查扫查肝脏,观察肝实质回声、肝包膜及腹水情况,在二维图像观察的基础上,选取右侧肋缘下(距沿剑突垂直线约 0.5 cm)肝纵切面为检测部位,将探头固定在实验支架上,在不用力压迫兔子腹壁的情况下微调探头,直至图像清晰后启用 SWE 模式,预设杨氏模量值测量范围  $\geq 100$  kPa。弹性成像的取样框默认为圆形,直径为 5 mm。感兴趣区尽量避免胆囊、肝叶间裂、肝内管道和血管,取样深度距体表约 1~2 cm,以感兴趣区域颜色填充达 90%以上且图像稳定为图像采集成功,冻结图像,测量肝 Emean,重复测量 10 次,取其均值。

### 三、组织病理学观察

经肝纤维化血清学检测,以及肝脏超声检查获取肝 Emean 后,注射一定量利多卡因处死兔,开腹观察肝脏外形、大小、颜色、质地等。取肝中叶组织送病理科行 HE、网状纤维及 Masson 染色。由同一病理科医师按照 2010 年版《病毒性肝炎防治方案》进行肝纤维化病理分期<sup>[5]</sup>:S0 期,无肝纤维化;S1 期,汇管区纤维化扩大,局限窦周及小叶内纤维化;S2 期,汇管区周围纤维化,纤维间隔形成,小叶结构保留;S3 期,纤维间隔伴小叶结构紊乱,无肝硬化;S4 期,早期肝硬化。

### 四、统计学处理

应用 SPSS 19.0 统计软件,符合正态分布的计量

资料多组间比较,采用单因素方差分析,两两比较采用最小显著差异法;非正态分布的计量资料多组间比较行秩和检验,两两比较行 Mann-Whitney *U* 检验。肝 Emean、肝纤维化血清学指标与肝纤维化病理分期间的相关性采用 Spearman 等级相关性分析法。绘制受试者工作特征(ROC)曲线,分析肝 Emean 与肝纤维化血清学指标对肝纤维化的诊断效能;两者诊断 S1~S4 期的曲线下面积比较采用 Delong 或 Clarke-Pearson 非参数法。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

### 结 果

#### 一、动物模型建立情况

造模前,对照组兔平均体质量为(2.38±0.21)kg,实验组为(2.52±0.21)kg。造模期间,对照组兔生长状态良好,毛发光泽,饮食及大小便正常,造模结束时体质量为(2.72±0.30)kg。实验组兔随着实验时间的延长其健康状况日益变差,表现为精神状况不佳,背毛蓬乱且掉毛,饮食及活动减少,粪便、尿液性状改变,造模结束时平均体质量为(2.06±0.35)kg,较造模前下降。

造模结束时,对照组 8 只兔全部存活,病理检查示肝小叶结构正常,无纤维化形成(S0期)。实验组中,8 只兔死亡(第 2 周死亡 4 只,第 3 周死亡 3 只,第 13 周死亡 1 只);共 32 只造模成功,其中第 4 周末测得 S1 期 7 只,S2 期 1 只;第 8 周末测得 S2 期 6 只,S1、S3 期各 1 只;第 12 周末测得 S2 期 1 只,S3 期 6 只,S4 期 1 只;第 16 周末测得 S2、S3 期各 1 只,S4 期 6 只。最终纳入 S0 期 8 只,S1 期 8 只,S2 期 9 只,S3 期 8 只,S4 期 7 只。

#### 二、兔肝纤维化不同病理分期的二维超声表现

兔肝纤维化 S0 期表现为肝脏包膜光整,下缘锐利,

实质回声粗,似呈网织状;S1 期为肝脏包膜尚光滑,下缘锐利,实质回声均匀或轻度增强;S2 期为肝脏包膜尚光滑,下缘稍顿,实质回声细密、增强;S3 期为肝脏包膜尚光滑,实质回声增粗增强,有腹水形成;S4 期为肝脏包膜尚光滑,实质回声增粗,可见小结节形成。

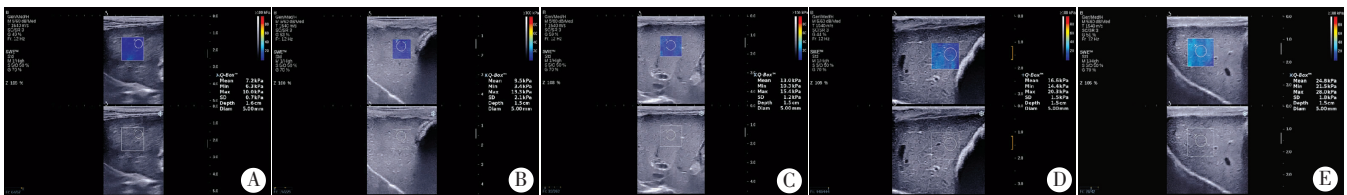
#### 三、兔肝纤维化不同病理分期肝 Emean、肝纤维化血清学指标比较

各分期肝 Emean 由大至小依次为 S0、S1、S2、S3、S4 期。肝纤维化不同病理分期肝 Emean 比较差异有统计学意义( $F=74.283, P=0.000$ ),且任意两期之间肝 Emean 比较差异均有统计学意义(均  $P<0.05$ )。兔肝纤维化 S0 期与 S2、S3 期之间 HA 比较,以及 S0、S4 期之间 CIV、LN 比较差异均有统计学意义(均  $P<0.05$ ),其余任意两期比较差异均无统计学意义。肝纤维化不同病理分期之间 PⅢNP 比较,差异无统计学意义( $H=9.425, P=0.052$ )。见表 1 和图 1。

表 1 兔不同肝纤维化病理分期各血清学指标、Emean 值比较

肝纤维化病理分期	血清学指标(ng/ml)				Emean (kPa)
	HA	PⅢNP	CIV	LN	
S0 期(8)	95.10	11.10	12.83	5.89	7.05±0.54 <sup>abcde</sup>
S1 期(8)	403.74	13.84	15.99	6.76	9.93±1.70 <sup>abcde</sup>
S2 期(9)	649.12 <sup>a</sup>	16.25	18.45	11.47	15.27±3.71 <sup>abck</sup>
S3 期(8)	773.24 <sup>a</sup>	18.90	19.81	19.88	18.88±2.94 <sup>abck</sup>
S4 期(7)	179.25	23.02	23.00 <sup>a</sup>	21.03 <sup>a</sup>	23.51±1.38 <sup>abcd</sup>
<i>F/H</i> 值	26.40	9.43	12.16	14.40	74.28
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

与 S0 期比较:<sup>a</sup> $P<0.01$ ;与 S1 期比较:<sup>b</sup> $P<0.01$ ;与 S2 期比较:<sup>c</sup> $P<0.01$ ;与 S3 比较:<sup>d</sup> $P<0.05$ ;与 S4 期比较:<sup>e</sup> $P<0.05$ 。HA:透明质酸;PⅢNP:Ⅲ型前胶原氨基端肽;CIV:Ⅳ型胶原蛋白;LN:层粘蛋白;Emean:弹性平均值。



A: S0 期,肝 Emean 7.2 kPa; B: S1 期,肝 Emean 9.5 kPa; C: S2 期,肝 Emean 13.0 kPa; D: S3 期,肝 Emean 16.6 kPa; E: S4 期,肝 Emean 24.8 kPa。

图 1 兔肝纤维化不同病理分期 SWE 图

实验组兔肝 Emean、HA、PⅢNP、CIV 和 LN 均与肝纤维化病理分期呈正相关,Spearman 相关系数分别为 0.940、0.511、0.464、0.527、0.554。除 HA 在 S4 期降低外,其余各指标均随肝纤维化程度加重而增大。肝 Emean 与肝纤维化病理分期的相关性散点图见图 2。

#### 四、肝 Emean、肝纤维化血清学指标对肝纤维化程度的诊断效能

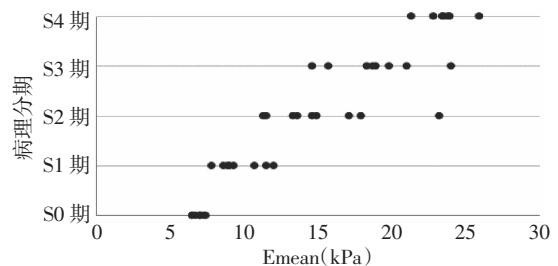


图 2 肝 Emean 与肝纤维化病理分期的相关性散点图

肝 Emean 诊断肝纤维化  $\geq S1$ 、 $\geq S2$ 、 $\geq S3$ 、 $S4$  期的阈值分别为 8.3 kPa、12.7 kPa、15.3 kPa、21.2 kPa。肝 Emean 诊断肝纤维化各病理分期的 ROC 曲线下面积分别为 0.996、0.992、0.965、0.968，均大于 C IV (0.790、0.788、0.738、0.762)、P III NP (0.718、0.748、0.733、0.770) 和 LN (0.769、0.833、0.767、0.756)，在诊断肝纤维化  $\geq S2$ 、 $\geq S3$ 、 $S4$  期的 ROC 曲线下面积均大于 HA 的曲线下面积 (0.840、0.679、0.429)，差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。见图 3~6。肝 Emean 与肝纤维化血清学指标诊断肝纤维化  $\geq S1$ 、 $\geq S2$ 、 $\geq S3$ 、 $S4$  期的敏感性和特异性见表 2；且 Emean 除与 HA 在诊断肝纤维化  $\geq S1$  期的特异性比较差异无统计学意义外，诊断肝纤维化病理其他各分期的敏感性、特异性均大于肝纤维化血清学指标 (均  $P < 0.05$ )。

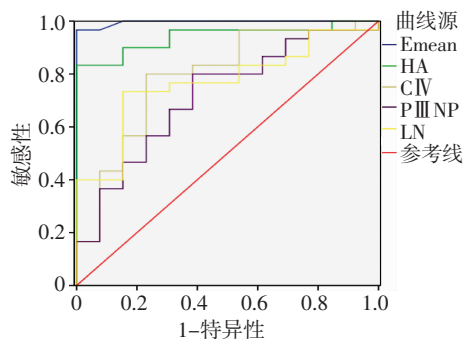


图 3 肝 Emean、肝纤维化血清学指标诊断肝纤维化  $\geq S1$  期的 ROC 曲线图

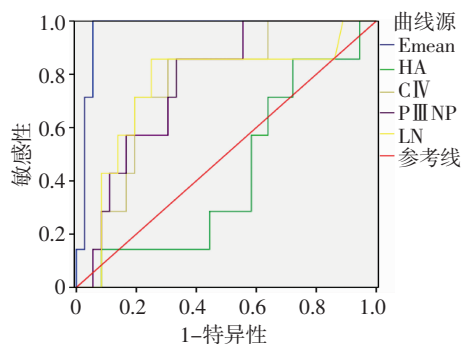


图 4 肝 Emean、肝纤维化血清学指标诊断肝纤维化  $\geq S2$  期的 ROC 曲线图

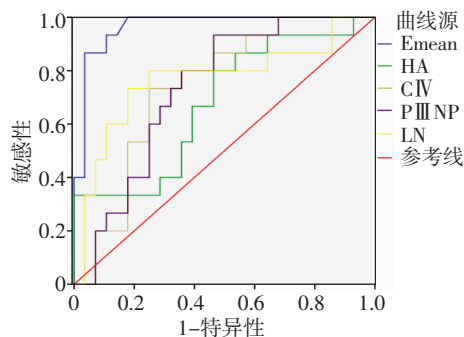


图 5 肝 Emean、肝纤维化血清学指标诊断肝纤维化  $\geq S3$  期的 ROC 曲线图

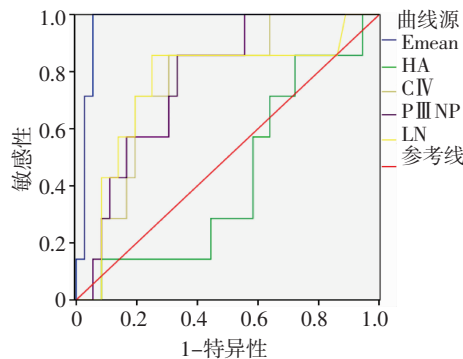


图 6 肝 Emean、肝纤维化血清学指标诊断肝纤维化  $\geq S4$  期的 ROC 曲线图

表 2 肝 Emean、肝纤维化血清学指标对兔肝纤维化不同病理分期的诊断效能 %

参数	$\geq S1$ 期		$\geq S2$ 期		$\geq S3$ 期		S4 期	
	敏感性	特异性	敏感性	特异性	敏感性	特异性	敏感性	特异性
Emean	96.7	100	91.7	100	93.3	89.3	93.3	89.3
HA	83.3	100	87.5	78.9	80.0	46.3	80.0	46.3
CIV	80.0	76.9	83.3	68.4	73.3	75.0	73.3	75.0
P III NP	80.0	61.5	70.8	68.4	80.0	64.3	80.0	64.3
LN	73.3	84.6	79.2	89.5	80.0	75.0	80.0	75.0

### 讨 论

皮下注射四氯化碳法可通过影响肝细胞代谢而破坏肝细胞功能,最终诱导动物肝纤维化,是目前常用且较为理想的肝纤维化模型制备方法<sup>[6]</sup>。为此,本实验通过反复给予大白兔皮下注射一定剂量四氯化碳橄榄油溶液,使兔肝组织重复损伤-修复-损伤的循环状态,最终形成肝纤维化甚至早期肝硬化。本实验结果显示,实验兔的肝脏经四氯化碳诱导后,随着给药时间和次数增加及用药时间延长,可获得不同程度的肝纤维化病理改变。造模过程中实验组皮下注射剂量根据前一周体质量增减幅度进行调整,以保证其存活。对于皮下注射造成的局部皮肤发炎、破溃情况,通过注射不同部位、局部消炎等方法治疗。兔肝纤维化 S0 期表现为肝回声粗,似呈网织状,可能与兔肝体积小,间质比例相对大,管道相对多有关,因此超声表现为不均匀、呈网织状,但其实质是均匀的。

既往有动物实验研究<sup>[7-9]</sup>证实肝纤维化病理分期与肝脏硬度之间存在一定的相关性。本实验结果显示兔肝脏的 Emean 随肝纤维化程度的加重有增高的趋势,即任意两期之间的肝 Emean 比较差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ ),提示 SWE 适用于兔肝纤维化 S1~S4 期的分期判断。

兔肝纤维化血清学指标 CIV、PⅢNP、LN 也随着肝纤维化程度的进展而升高,但 CIV 和 LN 仅在 S0 期与 S4 期中比较差异有统计学意义,进一步表明肝纤维化血清学指标 CIV、LN 仅能区分正常肝与肝硬化,在早期肝纤维化的诊断中价值有限<sup>[10]</sup>。兔肝纤维化血清学指标 HA 仅 S0 期与 S2、S3 期比较差异有统计学意义,进一步表明 HA 并不能准确区分不同程度的肝纤维化,与以往文献<sup>[11]</sup>报道相似。本实验结果显示兔肝纤维化病理分期与肝 Emean 之间呈高度相关( $r=0.940$ ,  $P<0.05$ ),大于肝纤维化血清学指标与肝纤维化病理分期之间的相关性,表明 SWE 测得的 Emean 能够反映肝脏硬度的变化,且其诊断价值高于肝纤维化血清学指标。

本实验结果表明,肝 Emean 在诊断肝纤维化 $\geq$ S1、 $\geq$ S2、 $\geq$ S3、S4 期的 ROC 曲线下面积均大于 CIV、PⅢNP 和 LN 诊断的曲线下面积,在诊断肝纤维化 $\geq$ S2、 $\geq$ S3、S4 期的 ROC 曲线下面积大于 HA 诊断的曲线下面积,差异均有统计学意义(均  $P<0.05$ ),说明 SWE 较肝纤维化血清学指标有较高的诊断效能。这与以往相关动物实验<sup>[9]</sup>所得结论超声弹性成像技术较肝纤维化血清学指标更能准确诊断兔肝纤维化程度相一致。而肝 Emean 与 HA 在诊断肝纤维化 $\geq$ S1 期的 ROC 曲线下面积比较差异无统计学意义,表明了两者在诊断肝纤维化 $\geq$ S1 期的诊断价值并无区别,这可能是由于 HA 反映肝脏炎症程度较敏感<sup>[12]</sup>,在肝纤维化 S1 期时,肝脏炎症反应较严重,HA 值受炎症反应的影响明显升高,而炎症也可引起肝组织肿胀、质地变硬,使 Emean 增高,因此两者在诊断肝纤维化 $\geq$ S1 期方面无明显差异。

本实验结果还表明,肝 Emean 诊断肝纤维化 $\geq$ S1、 $\geq$ S2、 $\geq$ S3、S4 期的阈值分别为 8.3 kPa、12.3 kPa、15.3 kPa 和 21.2 kPa,提示 SWE 能够对肝纤维化 S1、S2、S3、S4 期进行阈值确定,其可应用于肝纤维化程度的定量评估。且 SWE 诊断肝纤维化病理分期的敏感性、特异性均大于 89%,较肝纤维化血清学指标高,进一步表明了 SWE 较肝纤维化血清学指标更能精确判断肝纤维化的程度。SWE 通过实时显示感兴趣区内的肝硬度变化情况,与纤维化病理一致,其测量数值相对稳定,具有一定的质控优势;而肝纤维化血清学指标

仅反映肝功能,并不能直接反映其纤维化病理<sup>[13]</sup>,仅能在一定程度上反映纤维化的动态发展趋向。

综上所述,实时剪切波弹性成像对兔肝纤维化程度的诊断效能高于肝纤维化血清学指标。本实验样本量小,无法分析同一纤维化分期下不同程度肝脏炎症与 SWE 测值的关系,仍需在以后的研究中加大样本量以探讨两者之间的关系。

#### 参考文献

- [1] Wei XL. The relationship between serum visfatin and the progress of chronic viral hepatitis B cirrhosis [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(2): 297-301.
- [2] Moustafa EF, Makhlof N, Hassany SM, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis in patients with hepatitis C: shear wave elastography and colour Doppler velocity profile technique versus liver biopsy [J]. *Arab J Gastroenterol*, 2017, 18(1): 6-12.
- [3] Bavu E, Gennison JL, Osmanski BE, et al. Liver fibrosis staging using supersonic shear imaging: a clinical study on 142 patients [J]. *J Hepatology*, 2012, 49(3): 1167-1169.
- [4] 郑剑, 曾婕, 郑荣琴, 等. 二维剪切波弹性成像、瞬时弹性成像、实时组织弹性成像诊断肝纤维化的效能比较 [J]. *中华医学超声杂志(电子版)*, 2016, 13(7): 496-500.
- [5] 贾继东, 李兰娟. 慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版) [J]. *临床肝胆病杂志*, 2011, 19(1): 113-128.
- [6] Zhan W, Liao X, Tian T, et al. Study on the effects of blueberry treatment on histone acetylation modification of CCl<sub>4</sub>-induced liver disease in rats [J]. *Genet Mol Res*, 2017, 16(1): 1.
- [7] 吴玉莲, 韦嘉, 陆永萍, 等. 实时剪切波弹性成像评价兔单纯性脂肪肝硬度 [J]. *中国医学影像技术*, 2015, 31(12): 1779-1782.
- [8] 骆战辉, 申志扬, 郭琦, 等. 组织弥散定量分析在大鼠肝纤维化分级中的应用研究 [J]. *中华超声影像学杂志*, 2015, 24(11): 1000-1004.
- [9] 张晓媛, 马苏美, 王蕊, 等. 声脉冲辐射力弹性成像与生化 S 指数评定兔肝纤维化的实验研究 [J]. *临床超声医学杂志*, 2014, 16(7): 433-436.
- [10] Zhu C, Qi X, Li H, et al. Correlation of serum liver fibrosis markers with severity of liver dysfunction in liver cirrhosis: a retrospective cross-sectional study [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(4): 5989-5998.
- [11] 陈丽, 邓泽虎. 透明质酸、Ⅲ型前胶原及Ⅳ型胶原水平与肝纤维化程度的相关性研究 [J]. *检验医学与临床*, 2016, 13(12): 1659-1660.
- [12] 李伊林, 姚亚宁, 李俊成, 等. 实时组织弹性成像分级与肝纤维化血清学检查指标的相关性研究 [J]. *临床超声医学杂志*, 2015, 17(7): 439-441.
- [13] Czaja AJ. Hepatic inflammation and progressive liver fibrosis in chronic liver disease [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(10): 2515-2532.

(收稿日期: 2018-09-13)