

超声造影联合血清学指标对肝硬化肝癌的早期诊断价值

周成香 苏 红 马俐文 林海燕

摘 要 **目的** 探讨超声造影联合甲胎蛋白(AFP)、异常凝血酶原(PIVKA-Ⅱ)、 α -L-岩藻糖苷酶(AFU)早期诊断肝硬化肝癌的应用价值。**方法** 选取我院确诊的肝硬化肝癌患者 156 例(肝癌组)和同期健康体检者 70 例(正常对照组),比较两组超声造影定量参数增强时间(ET)、达峰时间(TTP)、廓清时间(WT)、峰值强度(PI),以及血清学指标甲胎蛋白(AFP)、血清异常凝血酶原(PIVKA-Ⅱ)、 α -L-岩藻糖苷酶(AFU)水平的差异。绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估超声造影定量参数 ET、TTP、WT、PI 及血清学指标 AFP、PIVKA-Ⅱ、AFU 单独和联合应用对肝硬化肝癌的诊断效能。**结果** 肝癌组 ET、TTP 及 WT 均低于正常对照组,PI 高于正常对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。肝癌组血清 AFP、PIVKA-Ⅱ、AFU 水平均高于正常对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。超声造影定量参数 ET、TTP、WT、PI 及血清学指标 AFP、PIVKA-Ⅱ、AFU 联合应用诊断肝硬化肝癌的曲线下面积、敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值分别为 0.912、89.41%、95.79%、69.91% 和 96.77%;联合应用诊断的曲线下面积与各参数单独诊断比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。**结论** 超声造影联合血清学指标在肝硬化肝癌早期诊断中具有重要的应用价值。

关键词 超声检查;造影剂;血清学指标;肝肿瘤,恶性;肝硬化

[中图分类号]R445.1;R735.7

[文献标识码]A

Value of contrast-enhanced ultrasound combined with serological indexes in the early diagnosis of liver cancer with cirrhosis

ZHOU Chengxiang, SU Hong, MA Liwen, LIN Haiyan

Department of Ultrasound, the First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu 610500, China

ABSTRACT **Objective** To explore the clinical application value of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) combined with alpha-fetoprotein (AFP), protein induced by vitamin K absence or antagonist-Ⅱ (PIVKA-Ⅱ), α -L-fucosidase (AFU) in the early diagnosis of liver cancer with cirrhosis. **Methods** Totally 156 liver cancer patients with cirrhosis in our hospital were selected as the liver cancer group, and 70 healthy volunteers who underwent physical examination during the same period were selected as the control group. Quantitative parameters of CEUS such as enhancement time (ET), time to peak (TTP), wash time (WT), peak intensity (PI) and the levels of AFP, PIVKA-Ⅱ and AFU were compared between the two groups. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to evaluate the diagnostic efficacy of CEUS quantitative parameters ET, TTP, WT, PI and serological indexes AFP, PIVKA-Ⅱ, AFU alone or in combination for liver cancer with cirrhosis. **Results** The ET, TTP, WT of liver cancer group were lower than those of control group, and PI was higher than that of control group. The differences were statistically significant (all $P < 0.05$). The levels of AFP, PIVKA-Ⅱ and AFU of liver cancer group were higher than those of normal control group. The differences were statistically significant (all $P < 0.05$). The area under the curve, sensitivity, specificity, positive prediction value and negative predictive value of the combination of ET, TTP, WT, PI, AFP, PIVKA-Ⅱ and AFU were 0.912, 89.41%, 95.79%, 69.91% and 96.77%, respectively. The area under the curve of combined diagnosis was significantly different from that of the single parameter (all $P < 0.05$). **Conclusion** The combination of CEUS and serological indexes is of great value for the early diagnosis of liver cancer with cirrhosis.

KEY WORDS Ultrasonography; Contrast agent; Serological indexes; Liver tumor, malignant; Cirrhosis

近年来肝硬化肝癌发病率和死亡率均呈上升趋势,因此对疾病的早期筛查至关重要。超声造影可通过观察病灶的动态增强特征进行较准确的定性诊断^[1]。甲胎蛋白(AFP)是临床最常用的肝癌肿瘤标志物,但其对肝癌的检出敏感性较低^[2]。临床中亦对 α -L-岩藻糖苷酶(AFU)的检测应用较多,有研究^[3]显示 AFP 弱阳性或阴性的肝细胞肝癌患者 AFU 升高的比例占 80%。此外,相关研究^[4]证实血清异常凝血酶原(PIVKA-II)在肝癌中也具有一定诊断作用。基于此,本研究旨在探讨超声造影联合血清学指标 AFP、PIVKA-II 及 AFU 对肝硬化肝癌的早期诊断价值。

资料与方法

一、临床资料

选取 2018 年 7 月至 2021 年 3 月我院收治的肝硬化肝癌患者 156 例(肝癌组),男 85 例,女 71 例,年龄 49~73 岁,平均(62.76±6.75)岁,体质指数(BMI)17.3~27.8 kg/m²,平均(22.95±2.73)kg/m²;肝硬化肝癌诊断标准参照《原发性肝癌诊疗规范(2017 年版)》^[5]。纳入标准:①检查前均未接受任何肝炎、肝硬化及肝癌相关治疗;②检查前均未行肝脏手术;③可配合检查。排除标准:①存在除肝硬化肝癌外的其他恶性肿瘤疾病史;②存在肝脏其他病变,如血管瘤、肝脓肿等;③造影剂过敏史;④妊娠期妇女。另选同期在我院体检的健康志愿者 70 例(正常对照组),男 36 例,女 34 例,年龄 48~70 岁,平均(62.39±2.73)岁,BMI 19.1~29.4 kg/m²,平均(23.16±1.54)kg/m²。两组一般资料比较差异均无统计学意义。本研究经我院医学伦理委员会批准,所有受试者均签署知情同意书。

二、仪器与方法

1. 超声造影检查:使用 Philips iU 22 彩色多普勒超声诊断仪,C5-1 腹部探头,频率 2.5~5.0 MHz;造影剂使用声诺维(意大利博莱科公司),加入 5 ml 生理盐水振荡均匀成混悬液备用。先行二维超声观察整个肝脏,记录肿瘤位置、大小、回声特征及血流情况,确定肿瘤最大径切面后固定探头,切换至超声造影模式,于患者左侧肘正中静脉推注 2 ml 造影剂混悬液,随即推注 5 ml 生理盐水冲管,观察肿瘤灌注情况,动态存储图像。造影结束后将图像导入计算机,选择注射造影剂后 120 s 内的动态图像,感兴趣区大小设置为 1 cm,肝癌组感兴趣区置于病灶增强最明显处,正常对照组感兴趣区随机置于正常肝脏组织(避开血管、肝内胆管),应用自动追踪增强定量分析软件获取增强时间(ET)、达峰时间(TTP)、廓清时间(WT)和峰值强度(PI)。以上操作均由两名具有 3 年以上腹部超声造影经验的医师共同完成。

2. 血清学指标检测:患者于空腹状态下抽取外周静脉血 5 ml,离心后静置取上层血清。应用西门子 ADVIA 免疫分析仪检测 AFP;应用富士 G1200 化学发光免疫分析仪检测 PIVKA-II;应用 BECKMAN COULTER AU680 生物化学分析仪检测 AFU。

三、统计学处理

应用 SPSS 23.0 统计软件,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验。绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估超声

造影定量参数 ET、TTP、WT、PI 及血清学指标 AFP、PIVKA-II、AFU 单独和联合应用对肝硬化肝癌的诊断效能,曲线下面积(AUC)比较行 *Z* 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

结果

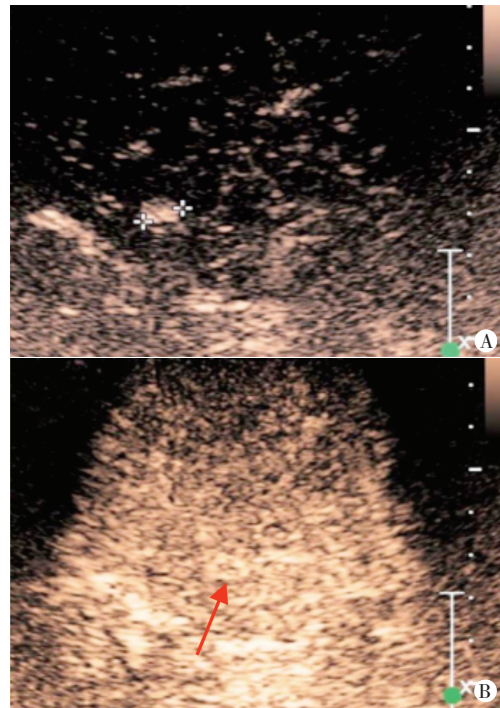
一、两组超声造影定量参数比较

与正常对照组比较,肝癌组 ET、TTP 及 WT 均降低,PI 升高,差异均有统计学意义(均 *P*<0.05)。见表 1 和图 1。

表 1 肝癌组与正常对照组超声造影定量参数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	ET(s)	TTP(s)	WT(s)	PI(dB)
肝癌组	11.17±0.73	14.60±1.67	57.84±1.76	48.76±4.59
正常对照组	14.68±2.76	19.16±2.64	72.14±2.57	31.18±3.26
<i>t</i> 值	12.218	13.481	18.208	18.277
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000	0.000

ET:增强时间;TTP:达峰时间;WT:廓清时间;PI:峰值强度



A:动脉相早期,可见肝内结节开始强化,边界清楚,ET 10.97 s;B:肝内结节高度强化(箭头示),TTP 14.21 s,PI 47.32 dB,WT 57.19 s

图 1 肝硬化肝癌患者(男,68 岁)超声造影图

二、两组血清学指标比较

与正常对照组比较,肝癌组血清 AFP、PIVKA-II、AFU 均升高,差异均有统计学意义(均 *P*<0.05)。见表 2。

表 2 肝癌组与正常对照组血清学指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	AFP(ng/ml)	PIVKA-II (mAU/ml)	AFU(U/L)
肝癌组	221.39±3.75	471.46±7.49	32.48±4.48
正常对照组	3.28±1.08	4.57±1.16	6.27±1.28
<i>t</i> 值	157.276	247.586	34.279
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000

AFP:甲胎蛋白;PIVKA-II:异常凝血酶原;AFU: α -L-岩藻糖苷酶

三、ROC曲线分析

超声造影定量参数ET、TTP、WT、PI及血清学指标AFP、PIVKA-Ⅱ、AFU单独和联合应用诊断肝硬化肝癌的ROC曲线分析见表3和图2。联合应用诊断依据Logistic回归模型,公式为:联合应用 $=-0.038-0.362 \times ET+0.573 \times TTP+0.428 \times WT+$

$0.617 \times PI+1.419 \times AFP+1.168 \times PIVKA-Ⅱ+0.821 \times AFU$,联合应用诊断的AUC、敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值均最高,分别为0.912、89.41%、95.79%、69.91%和96.77%。联合应用的AUC与各参数单独诊断比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。

表3 超声造影定量参数和血清学指标单独及联合应用诊断肝硬化肝癌的ROC曲线分析

参数	AUC (95%可信区间)	截断值	P值	敏感性(%)	特异性(%)	阳性预测率(%)	阴性预测率(%)
ET	0.724(0.691~0.752)	13 s	0.000	68.99	75.29	49.74	94.36
TTP	0.749(0.716~0.781)	16 s	0.000	69.31	76.83	51.33	94.72
WT	0.715(0.683~0.747)	65 s	0.000	68.13	75.13	49.07	94.17
PI	0.807(0.773~0.842)	40 dB	0.000	70.72	79.12	50.72	93.91
AFP	0.794(0.767~0.826)	10 ng/ml	0.000	68.34	89.23	48.98	94.12
PIVKA-Ⅱ	0.812(0.793~0.857)	10 mAU/ml	0.000	73.61	87.93	51.62	93.71
AFU	0.679(0.624~0.723)	10 U/L	0.000	65.88	77.84	49.38	95.13
联合应用	0.912(0.842~0.947)	-	0.000	89.41	95.79	69.91	96.77

AUC:曲线下面积

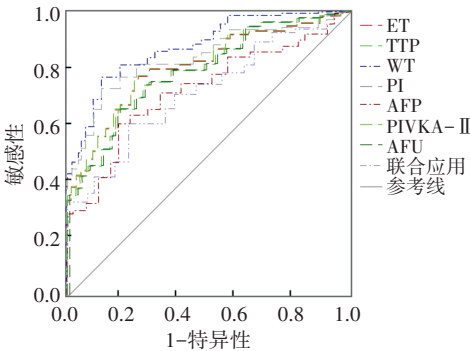


图2 超声造影定量参数、血清学指标单独及联合应用诊断肝硬化肝癌的ROC曲线图

讨 论

在恶性肿瘤的生长及转移过程中,血管生成有重要作用,了解肿瘤的血流特征对明确病灶性质及生物学行为很有帮助。超声造影可反映肿瘤的血流灌注情况,目前已常用于甲状腺癌^[6]、胃癌^[7]等实质性肿瘤的诊断中。超声造影在肝脏疾病的诊疗及研究中也具有重要意义,常用于对原发性肝癌、转移性肝癌、血管瘤、肝局灶性结节性增生等肝内占位性病变的鉴别诊断,通过分析超声造影与肿瘤生物学特征的关系,以及原发性肝细胞癌超声造影峰值时间与瘤内动脉密度的相关性,提示通过造影峰值时间用于评估肿瘤结节内的血供状况。本研究结果显示,与正常对照组比较,肝癌组ET、TTP及WT均较低,PI较高,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),与以往研究^[8]结果基本一致,原因可能是肝癌组织的发生、发展需要更多的血氧供应,因此会诱导大量的新生血管生成,使肿瘤组织中的血流灌注增加;另外由于肿瘤内的血管数量增多且存在广泛的动静脉瘘,造成造影剂到达及流出肿瘤组织的时间缩短,表现为“快进快出”,且肝癌组织中造影剂富集^[9]。以上均表明肝硬化肝癌超声造影定量参数具有一定特征性改变,可作为肝硬化肝癌早期筛查的参考依据。

AFP目前常用于原发性肝癌的筛查和早期诊断,研究^[10]表

明乙型肝炎(HBV)病毒感染患者血清AFP水平与HBV病毒DNA浓度呈正相关,因此AFP水平可间接反映肝硬化程度。PIVKA-Ⅱ是由于肝癌细胞合成的凝血酶原前体羧化不足而大量产生^[11],是原发性肝癌的特异性标志物^[12]。国外研究^[13]已将PIVKA-Ⅱ作为诊断肝癌的重要血清学标志物。AFU是一种溶酶体酸性水解酶,其在肝癌组织中高表达,在AFP弱阳性或阴性的肝癌患者血清中阳性率为81.8%~84.8%^[14]。本研究结果显示肝癌组血清AFP、PIVKA-Ⅱ、AFU均高于正常对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),说明肝硬化肝癌的疾病进展使各标志物表达明显增加,检测血清AFP、PIVKA-Ⅱ、AFU在原发性肝癌的临床诊疗中具有一定作用。

本研究ROC曲线分析显示,ET、TTP、WT、PI、AFP、PIVKA-Ⅱ、AFU联合应用的诊断敏感性、特异性及AUC均最高,分别为89.41%、95.79%、0.912,提示联合应用的诊断效能最佳,表明超声造影定量参数联合血清学指标可用于慢性肝炎及肝硬化患者的病程监测,尤其适用于肝硬化发展为肝癌患者的早期筛查。

本研究的局限性:由于血管通透性增加及缺乏淋巴管引流,使肿瘤内部压力增加,部分造影剂不能到达,且肿瘤内血管分支紊乱、粗细不均,因此肿瘤不同位置的超声造影特征不尽一致,本研究选取增强最明显的病灶区域作为感兴趣区,尽量减小结果偏差,但仍存在一定主观性。另外,本研究作为肝硬化肝癌早期诊断的研究,将对照组选为无肝脏占位性病变的肝硬化患者可能更合适。上述不足将在今后的研究中进一步探讨。

综上所述,肝硬化肝癌患者的超声造影定量参数及血清学指标均具有特征性改变,联合应用能提高其诊断效能,为临床治疗提供参考依据,具有较好的应用价值。

参考文献

[1] Aubé C, Oberti F, Lonjon J, et al. EASL and AASLD recommendations for the diagnosis of HCC to the test of daily practice[J]. Liver, 2017, 37(10): 1515-1525.
[2] Malaguamera G, Giordano M, Paladina I, et al. Serum markers of hepatocellular carcinoma[J]. Dig Dis Sci, 2010, 55(10): 2744-2755.

- [3] Mack CL. The pathogenesis of biliary atresia: evidence for a virus-induced autoimmune disease [J]. *Semin Liver Dis*, 2007, 27 (3): 233-242.
- [4] 温海娟, 章涛, 黄艳春. 血清 AFP、PIVKA-II 和 VEGF 联合检测对肝细胞癌的临床诊断价值[J]. *宁夏医科大学学报*, 2019, 41(4): 379-383.
- [5] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2017年版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2017, 16(7): 635-647.
- [6] 邹好楠, 邹密密, 肖海燕, 等. 超声造影对甲状腺乳头状癌被膜侵犯患者的诊断价值[J]. *西部医学*, 2019, 31(1): 118-122.
- [7] 曹俊萍. 超声双重造影参数对预测及评判胃癌伴肝转移新辅助化疗效果的应用[J]. *黑龙江医药科学*, 2018, 41(1): 120-121.
- [8] 金燕子, 强剑颖, 杨柳芳, 等. 超声造影定量参数水平与原发性肝癌病理特征、癌细胞恶性行为的相关性分析[J]. *临床和实验医学杂志*, 2019, 18(23): 2549-2553.
- [9] Xiachuan Q, Xiang Z, Xuebing L, et al. Predictive value of contrast-enhanced ultrasound for early recurrence of single lesion hepatocellular carcinoma after curative resection[J]. *Ultrason Imaging*, 2019, 41(1): 49-58.
- [10] 丁鹏鹏, 田雅茹, 林芳, 等. AFP、AFP-L3、AFP-L3% 和 IL-6 在乙肝肝硬化人群中诊断肝癌的价值[J]. *医学研究杂志*, 2017, 46(11): 24-27.
- [11] 林莺莺, 陈燕, 陈岩松, 等. 异常凝血酶原(PIVKA-II)检测在肝细胞癌中的临床价值[J]. *现代免疫学*, 2015, 35(4): 328-333.
- [12] 李俊利, 尚佳, 宁会彬, 等. PIVKA-II 在肝细胞癌诊断及预后判断中的作用[J]. *临床肝胆病杂志*, 2017, 33(1): 171-174.
- [13] Yu R, Tan Z, Xiang X, et al. Effectiveness of PIVKA-II in the detection of hepatocellular carcinoma based on real-world clinical data[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 608.
- [14] Waidely E, Al-Yuobi AR, Bashammakh AS, et al. Serum protein biomarkers relevant to hepatocellular carcinoma and their detection [J]. *Analyst*, 2016, 141(1): 36-44.

(收稿日期: 2021-08-27)

(上接第 460 页)

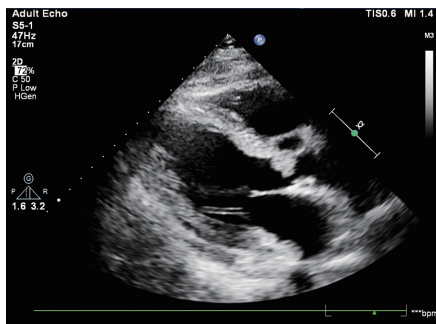


图1 超声心动图示主动脉瓣赘生物形成

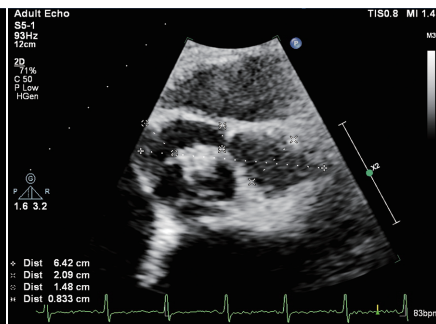


图2 超声心动图示主动脉瓣二叶式畸形

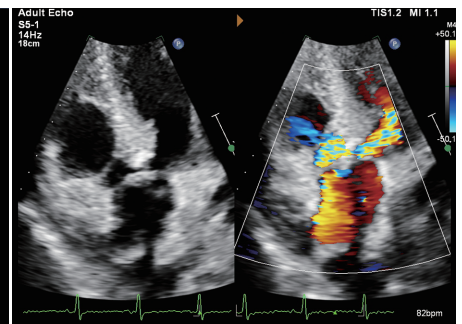


图3 超声心动图示主动脉瓣周脓肿贯通主动脉与左室流出道

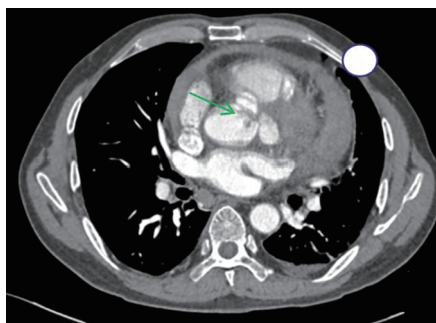


图4 CT示主动脉瓣增厚(箭头示)

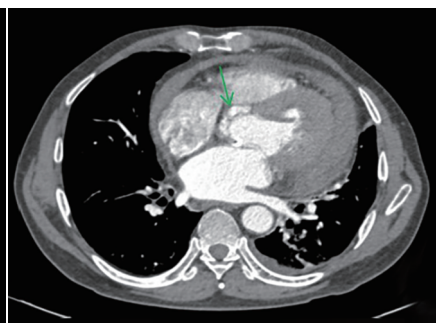


图5 CT示主动脉根部见不规则强化影(箭头示)

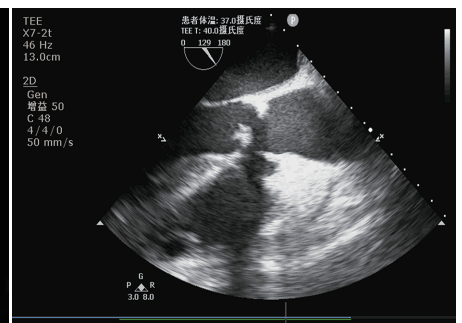


图6 术中经食管超声心动图示主动脉瓣赘生物形成,瓣周脓肿

者出现该并发症,而25%的感染性心内膜炎发生于主动脉瓣二叶式畸形患者^[2]。感染性心内膜炎临床表现缺乏特异性,超声心动图检查和血培养对该病有较高的诊断价值。超声心动图能无创、准确地评估受累瓣膜解剖结构、功能及反流情况,检出并发症如瓣周脓肿、穿孔、瘘管、心包积液等,为患者早期诊断、治疗提供参考。主动脉根部、主动脉瓣环与二尖瓣前叶根部之间是一个纤维组织区,与左室流出道交通,成为主动脉瓣环最薄弱的一段。基于这一特性,主动脉瓣二叶式畸形伴感染性心内膜炎患者存在瓣叶赘生物形成,累及瓣环引起的瓣周脓肿贯通主动脉与左室流出道。赘生物是诊断感染性心内膜炎的必要条件,经食管超声心动图较经胸超声心动图观察赘生物及并发

症更为敏感,当临床高度怀疑感染性心内膜炎,经胸超声心动图检查阴性或怀疑有瓣周脓肿时,可行经食管超声心动图检查,结合患者临床表现明确诊断。

参考文献

- [1] Fedak PW, Verma S, David TE, et al. Clinical and pathophysiological implications of a bicuspid aortic valve[J]. *Circulation*, 2002, 106(8): 900-904.
- [2] Siu SC, Silversides CK. Bicuspid aortic valve disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(25): 2789-2800.

(收稿日期: 2021-11-13)