

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.07.037

肝硬化原发性肝癌直径 <1 cm 超声造影表现及其与血清 AFU、AFP-L3、GPC3、TSGF、GP73 水平相关性研究 *

施 唯¹ 罗鸿昌^{2Δ} 毕磊磊¹ 邹 玮³ 彭 程¹

(1 湖北中医药大学附属襄阳医院 / 襄阳市中医医院(襄阳市中医药研究所)超声医学科 湖北 襄阳 441000;

2 华中科技大学同济医学院附属同济医院超声医学科 湖北 武汉 430030;

3 湖北中医药大学附属襄阳医院 / 襄阳市中医医院(襄阳市中医药研究所)普外科 湖北 襄阳 441000)

摘要 目的:探讨肝硬化原发性肝癌(PHC)直径 <1cm 超声造影(CEUS)表现及其与血清 α -L-岩藻糖苷酶(AFU)、甲胎蛋白异质体-L3(AFP-L3)、磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3(GPC3)、肿瘤特异生长因子(TSGF)、高尔基体糖蛋白(GP73)水平相关性。**方法:**选取 2018 年 1 月-2022 年 8 月于湖北省襄阳市中医院收治的肝硬化 PHC 直径 <1 cm 患者 44 例,根据术后病理结果分为高分化组、中分化组和低分化组。所有患者术前均完善 CEUS 和血清 AFU、AFP-L3、GPC3、TSGF、GP73 水平检查。比较三组 CEUS 表现、定量时间-强度曲线(TIC)分析、血清 AFU、AFP-L3、GPC3、TSGF、GP73 水平。采用 Spearman 相关性分析肝硬化 PHC 直径 <1 cm 患者的 CEUS 表现与血清 AFU、AFP-L3、GPC3、TSGF、GP73 水平的相关性。**结果:**44 例肝硬化 PHC 直径 <1 cm 患者的 CEUS 表现均为肝内单发病灶,呈圆形或类圆形,病灶边界清晰,周围可见声晕。不同分化程度肝硬化 PHC 直径 <1 cm 患者在动脉期、门脉期和延迟期的 CEUS 表现上差异均无统计学意义($P>0.05$)。高分化组、中分化组和低分化组的达峰时间、廓清时间和峰值加速时间逐渐减少,差异有统计学意义($P<0.05$)。而高分化组、中分化组和低分化组的峰值强度增加率逐渐增加,差异有统计学意义($P<0.05$)。高分化组、中分化组和低分化组的增强时间对比差异无统计学意义($P>0.05$)。高分化组、中分化组和低分化组血清 AFU、AFP-L3、GPC3、TSGF、GP73 水平逐渐升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。Spearman 相关性分析显示,达峰时间、廓清时间和峰值加速时间与血清 AFU、AFP-L3、GPC3、TSGF、GP73 水平呈负相关($P<0.05$);峰值强度增加率与血清 AFU、AFP-L3、GPC3、TSGF、GP73 水平呈正相关($P<0.05$)。**结论:**肝硬化 PHC 直径 <1 cm 患者的 CEUS 表现均为肝内单发病灶,呈圆形或类圆形,病灶边界清晰,周围可见声晕。CEUS 表现和血清 AFU、AFP-L3、GPC3、TSGF、GP73 水平具有相关性,两者可辅助鉴别肝硬化 PHC 直径 <1 cm 的不同分化程度。

关键词:肝硬化;原发性肝癌;超声造影;AFU;AFP-L3;GPC3;TSGF;GP73;相关性**中图分类号:**R735.7 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2023)07-1391-06

Contrast-Enhanced Ultrasound Manifestations of Cirrhosis Primary Hepatocellular Carcinoma Diameter <1 cm and its Correlation with AFU, AFP-L3, GPC3, TSGF, GP73 Levels*

SHI Wei¹, LUO Hong-chang^{2Δ}, BI Lei-lei¹, ZOU Wei³, PENG Cheng¹

(1 Department of Ultrasound Medicine, Xiangyang Hospital Affiliated to Hubei University of Traditional Chinese Medicine/Xiangyang Traditional Chinese Medicine Hospital(Xiangyang Institute of Traditional Chinese Medicine), Xiangyang, Hubei, 441000, China;

2 Department of Ultrasound Medicine, Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, 430030, China; 3 General Surgery, Xiangyang Hospital Affiliated to Hubei University of Traditional

Chinese Medicine/Xiangyang Traditional Chinese Medicine Hospital(Xiangyang Institute of Traditional Chinese Medicine), Xiangyang, Hubei, 441000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the contrast-enhanced ultrasound (CEUS) manifestations of cirrhosis primary hepatocellular carcinoma (PHC) diameter <1 cm and its correlation with alpha-L-fucosidase (AFU), alpha-fetoprotein-L3 (AFP-L3), glypican-3 (GPC3), tumor specific growth factor (TSGF) and golgi protein 73 (GP73) levels. **Methods:** 44 patients with cirrhosis PHC diameter <1 cm treated at Xiangyang Hospital of traditional Chinese medicine, Hubei Province, from January 2018 to August 2022 were selected, According to the postoperative pathological results, they were divided into high differentiation group, middle differentiation group and low differentiation group. CEUS and serum AFU, AFP-L3, GPC3, TSGF and GP73 levels were tested in all patients before operation. CEUS man-

* 基金项目:湖北省卫生计生委科研基金项目(WJ2017M081)

作者简介:施唯(1978-),女,硕士,副主任医师,从事超声医学、肿瘤介入等方向的研究,E-mail: laoyousuowei1978@163.com

Δ 通讯作者:罗鸿昌(1977-),男,博士,副主任医师/副教授,从事超声医学、肿瘤介入等方向的研究,E-mail: hongchangluo@tjh.tjmu.edu.cn

(收稿日期:2022-09-03 接受日期:2022-09-28)

ifestations, quantitative time-intensity curve(TIC) analysis, and serum AFU, AFP-L3, GPC3, TSGF and GP73 levels were compared among the three groups. Spearman correlation was used to analyze the correlation between CEUS manifestations of cirrhosis PHC diameter <1cm and serum AFU, AFP-L3, GPC3, TSGF and GP73 levels. **Results:** The CEUS manifestations of the 44 patients with cirrhosis PHC diameter <1 cm were all single intrahepatic lesions, which were round or ceroid in shape with a clear lesion border and a visible acoustic halo around them. There was no significant difference in CEUS manifestations in arterial phase, portal phase and delayed phase in patients with different differentiation degrees of cirrhosis PHC diameter <1 cm($P>0.05$). In terms of peak time, clearance time and peak acceleration time for high differentiation group, middle differentiation group and low differentiation group gradually decreased, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). However, The rate of increase peak intensity of high differentiation group, middle differentiation group and low differentiation group gradually increased, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). There was no significant difference in the enhancement time compared among the high differentiation group, middle differentiation group and low differentiation group ($P>0.05$). Serum AFU, AFP-L3, GPC3, TSGF and GP73 levels in the high differentiation group, middle differentiation group and low differentiation group were gradually increased, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Spearman correlation analysis showed that the peak time, clearance time and peak acceleration time were negatively correlated with serum AFU, AFP-L3, GPC3, TSGF, and GP73 levels ($P<0.05$), and the rate of increase peak intensity was positively correlated with serum AFU, AFP-L3, GPC3, TSGF, and GP73 levels ($P<0.05$). **Conclusion:** The CEUS manifestations of cirrhosis PHC diameter <1 cm were all single intrahepatic lesions, which were round or ceroid in shape with a clear lesion border and a visible acoustic halo around them. The CEUS manifestations are correlated with serum AFU, AFP-L3, GPC3, TSGF and GP73 levels, which can assist identify the different differentiation degrees of cirrhosis PHC diameter <1 cm.

Key words: Cirrhosis; Primary hepatic carcinoma; Contrast-enhanced ultrasound; AFU; AFP-L3; GPC3; TSGF; GP73; Correlation

Chinese Library Classification(CLC): R735.7 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)07-1391-06

前言

原发性肝癌(PHC)是全球常见的癌症和与癌症相关死亡的常见原因,具有恶化程度高、侵袭力强、病死率高等特点^[1]。其病因在我国主要为肝硬化,早期肝癌隐匿性较强,无明显征兆,易被忽视,发现时多为中晚期,贻误了最佳治疗时机^[2]。而肝硬化 PHC 直径 <1 cm 的早期诊断可实现病灶完全切除,提高患者生存率^[3]。因此,肝硬化 PHC 直径 <1 cm 的早期诊断对治疗及预后至关重要。目前,血清甲胎蛋白(AFP)是诊断 PHC 最常用的血清肿瘤标志物,然而血清 AFP 水平单一检测存在较高的假阳性率,在肝硬化或无 PHC 的慢性肝炎患者体内,AFP 水平往往显著升高,以至于 AFP 的敏感性和特异性较低,诊断准确性较差^[4]。因此寻找高特异性和高灵敏度的指标或联合检测方式对 PHC 的早期确诊具有积极意义。相关研究显示, α -L-岩藻糖苷酶(AFU)、高尔基体糖蛋白(GP73)、磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3(GPC3)在肝类疾病患者体内水平异常表达,可能与 PHC 的发生发展有关^[5-6]。肿瘤特异生长因子(TSGF)是临床常用的广谱肿瘤标志物^[7]。甲胎蛋白异质体-L3(AFP-L3)是近年新发现与肝癌相关的指标^[8]。超声造影(CEUS)具有重复性高、操作简单、无创等优点,且能定量评估肿瘤内的局部血供,实现病变检测和定性诊断肿瘤^[9,10]。基于此,本研究通过探讨 CEUS 影像表现及其与上述血清肿瘤标志物的相关性,以期肝硬化 PHC 直径 <1 cm 的诊断提供参考文献。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 1 月-2022 年 8 月于我院收治的肝硬化 PHC 直径 <1 cm 患者 44 例。男性 23 例,女性 11 例,年龄 37-72 岁,

平均(58.26 ± 7.91)岁。根据术后病理结果分为高分化组($n=17$)、中分化组($n=15$)和低分化组($n=12$)。高分化组男性 10 例,女性 7 例,年龄 37-69 岁,平均(57.36 ± 7.42)岁。中分化组男性 9 例,女性 6 例,年龄 42-70 岁,平均(59.07 ± 8.09)岁。低分化组男性 7 例,女性 5 例,年龄 45-72 岁,平均(58.52 ± 7.74)岁。纳入标准:(1)经实验室、影像学及病理学检查同时确诊为肝硬化和 PHC 者;(2)肿瘤最大径 <1 cm;(3)既往未行肝脏手术治疗或放化疗史;(4)均在我院接受 PHC 根治手术;(5)患者及其家属签署知情同意书。排除标准:(1)合并各型肝炎病毒感染; (2)合并有其他部位恶性肿瘤者;(3)合并远处转移者;(4)肝功能分级为 C 级者;(5)存在超声造影禁忌症者。本研究经我院伦理委员会批准。三组患者性别、年龄等一般资料对比差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 CEUS 检查

所有 CEUS 均在手术前 2 周内进行检查。采用仪器为 Philips iU22、ARIETTA70 超声诊断仪,选择 C1-5、C251 宽频凸阵探头,探头频率为 3-5MHz。CEUS 检查均由一位具有 10 年以上腹部超声工作经验的医师进行。CEUS 检查前首先行常规超声检查,显示最佳病灶后切入 CEUS 模式,经肘静脉给予 2.4 mL 声诺维造影剂(意大利 Bracco 公司),随后继续推注 10 mL 生理盐水。在动脉期(0-30 s)、门脉期(31-120 s)和延迟期(>120 s)观察病灶,记录病灶动脉期、门脉期和延迟期增强程度。采用声学定量时间-强度曲线(TIC)分析软件进行定量分析,主要指标包括增强时间、达峰时间、廓清时间、峰值加速时间和峰值强度增加率。

1.3 观察指标

患者入院后次日清晨采集空腹外周肘静脉血 10 mL,在 3000 r/min 下离心 30 min 后取上清液,置于 -70℃ 条件下保存

待用。血清 AFP-L3 水平采用化学发光免疫分析仪(美国贝克曼库尔特公司,型号:ACCESS2)检测。血清 AFU 水平采用生化定量法检测,血清 TSGF、GPC3 和 GP73 水平采用酶联免疫吸附法检测,血清 AFU、GPC3 和 GP73 试剂盒购于上海信帆生物科技有限公司,血清 TSGF 试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司。所有操作步骤均严格按照试剂盒说明书标准进行。

1.4 统计学方法

采用 SPSS22.0 统计分析软件。计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组组间比较采用独立样本 *t* 检验,多组组间比较均采用单因素方差分析。计数资料以频数和百分率表示,采用 2 检验或 Fisher 精确概率检验。肝硬化 PHC 直径 <1 cm 患者的 CEUS 表现与 AFP-L3、GPC3、TSGF、GP73 水平的相关性采用 Spearman 相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组各时期的 CEUS 表现比较

44 例肝硬化 PHC 直径 <1 cm 患者的 CEUS 表现均为肝内单发病灶,呈圆形或类圆形,病灶边界清晰,周围可见声晕,直径为 0.51 cm-0.97 cm,平均(0.85 ± 0.12)cm。41 例(93.18%)表现为动脉期高增强;3 例(6.82%)表现为动脉期低增强。38 例(86.36%)门脉期低增强;6 例(13.64%)门脉期等增强。40 例(90.91%)延迟期低增强;4 例(9.09%)延迟期等增强。36 例(81.82%)表现为典型的动脉期高增强和门脉期低增强。不同分化程度肝硬化 PHC 直径 <1 cm 患者在动脉期、门脉期和延迟期的 CEUS 表现上差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1、图 1。

表 1 3 组各时期的 CEUS 表现比较(n,%)

Table 1 Comparison of CEUS manifestations among the 3 groups in each period (n, %)

Groups	n	Arterial phase		Portal phase		Delayed phase	
		Hyperenhanced	Hypo-enhancement	Isoenhancement	Hypo-enhancement	Isoenhancement	Hypo-enhancement
High differentiation group	17	16(94.12)	1(5.88)	3(17.65)	14(82.35)	2(11.76)	15(88.24)
Middle differentiation group	15	13(86.67)	2(13.33)	2(13.33)	13(86.67)	1(6.67)	14(93.33)
Low differentiation group	12	12(100.00)	0(0.00)	1(8.33)	11(91.67)	1(8.33)	11(91.67)
χ^2		-		-		-	
<i>P</i>		0.615		0.866		1.000	

Note: - Indicates the use of Fisher's exact probability test.

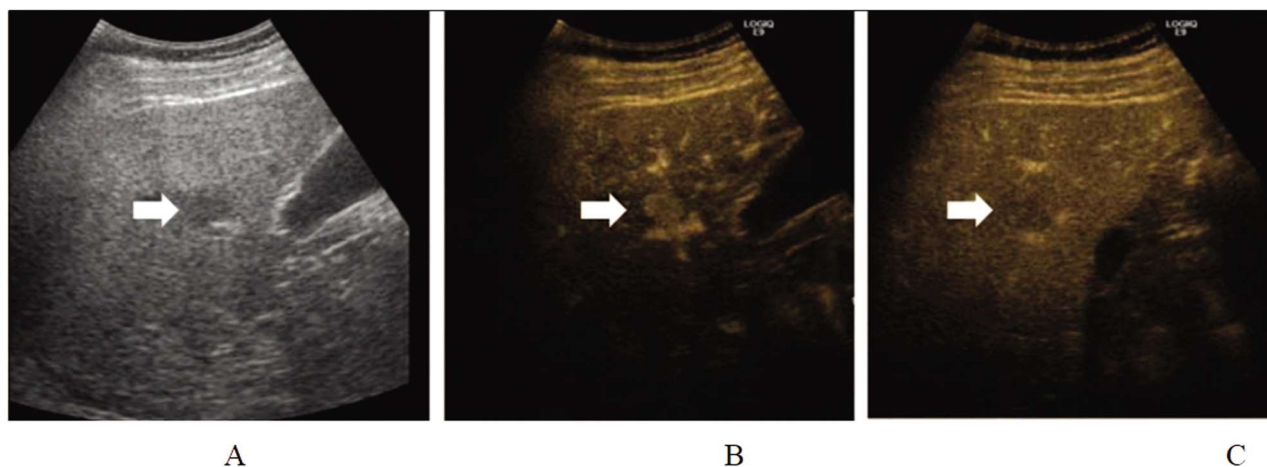


图 1 肝硬化合并 PHC 患者 CEUS 图像

Fig.1 CEUS image of liver cirrhosis with PHC patient

注:男性,59 岁,肝硬化合并 PHC;A:常规超声显示一直径约 0.9mm 低回声结节(箭头);B:CEUS 图像显示动脉期均匀高增强的结节(箭头);C:门脉期呈低增强结节(箭头)

Note: Male, 59 years old, liver cirrhosis with PHC, A: Conventional ultrasound shows a hypoechoic nodule (arrow) approximately 0.9 mm in diameter; B: CEUS image shows a homogeneously hyperenhanced nodule (arrow) in the arterial phase; C: The portal phase shows a hypoenhancing nodule (arrow).

2.2 3 组 TIC 定量分析比较

高分化组、中分化组和低分化组的达峰时间、廓清时间和峰值加速时间逐渐减少,差异有统计学意义($P < 0.05$)。而高分化组、中分化组和低分化组的峰值强度增加率逐渐增加,差异有统计学意义($P < 0.05$)。高分化组、中分化组和低分化组的增

强时间对比差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 3 组血清 AFU、AFP-L3、GPC3、TSGF、GP73 水平比较

高分化组、中分化组和低分化组血清 AFU、AFP-L3、GPC3、TSGF、GP73 水平逐渐升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 3 组 TIC 定量分析比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of quantitative analysis of TIC among the 3 groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Enhancement time (s)	Peak time(s)	Clearance time(s)	Peak acceleration time(s)	Rate of increase peak intensity
High differentiation group	17	12.71± 2.11	31.06± 5.09	98.66± 13.12	16.08± 3.36	0.54± 0.09
Middle differentiation group	15	12.50± 2.04	24.52± 4.71*	79.07± 14.10*	13.74± 2.51*	0.68± 0.12*
Low differentiation group	12	13.45± 2.17	17.28± 4.05* ^{&}	68.95± 13.68* ^{&}	7.32± 1.06* ^{&}	0.77± 0.14* ^{&}
F		0.734	30.397	18.178	40.544	14.696
P		0.486	0.000	0.000	0.000	0.000

Note: Compared with the high differentiation group, * $P < 0.05$; Compared with the middle differentiation group, [&] $P < 0.05$

表 3 3 组血清 AFU、AFP-L3、GPC3、TSGF、GP73 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of serum AFU, AFP-L3, GPC3, TSGF and GP73 levels among the 3 groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	AFU(U/L)	AFP-L3(%)	GPC3(ng/mL)	TSGF(U/mL)	GP73(IU/mL)
High differentiation group	17	37.03± 7.13	13.09± 3.28	9.35± 2.50	76.39± 9.22	1.69± 0.47
Middle differentiation group	15	52.45± 8.26*	16.28± 4.13*	12.64± 3.38*	94.26± 12.54*	2.06± 0.54*
Low differentiation group	12	61.43± 10.56* ^{&}	20.22± 4.41* ^{&}	15.73± 4.21* ^{&}	115.06± 18.07* ^{&}	2.71± 0.62* ^{&}
F		30.582	11.751	13.092	30.244	12.713
P		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

Note: Compared with the high differentiation group, * $P < 0.05$; Compared with the middle differentiation group, [&] $P < 0.05$

2.4 肝硬化 PHC 直径 <1 cm 的 CEUS 表现与血清 AFU、AFP-L3、GPC3、TSGF、GP73 水平的相关性

经 Spearman 相关性分析显示,达峰时间、廓清时间和峰值

加速时间与血清 AFU、AFP-L3、GPC3、TSGF、GP73 水平呈负相关($P < 0.05$);峰值强度增加率与血清 AFU、AFP-L3、GPC3、TSGF、GP73 水平呈正相关($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 肝硬化 PHC 直径 <1 cm 的 CEUS 表现与血清 AFU、AFP-L3、GPC3、TSGF、GP73 水平的相关性(r, P)

Table 4 Correlation between CEUS manifestations and serum AFU, AFP-L3, GPC3, TSGF, GP73 levels in cirrhosis PHC diameter <1 cm(r, P)

	AFU		AFP-L3		GPC3		TSGF		GP73	
	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P
Peak time	-0.562	0.001	-0.456	0.003	-0.472	0.000	-0.618	0.000	-0.542	0.000
Clearance time	-0.526	0.000	-0.642	0.000	-0.528	0.004	-0.684	0.000	-0.496	0.000
Peak acceleration time	-0.520	0.006	-0.577	0.000	-0.631	0.000	-0.527	0.003	-0.494	0.000
Rate of increase peak intensity	0.634	0.000	0.534	0.000	0.541	0.000	0.664	0.000	0.619	0.000

3 讨论

乙型肝炎病毒感染对人类的健康构成了重大威胁,受感染的患者如不及时治疗可逐渐发展为慢性乙型肝炎,并最终发展成肝硬化或 PHC^[11,12]。由于部分患者的防治意识较薄弱,且早期临床症状不明显,致使临床仅行常规超声或 CT/MRI 平扫等检查,导致 PHC 的早期诊断不足。肝硬化常伴有多发大小不等的结节,并可形成再生结节-不典型增生结节-小肝癌的演变过程^[13,14]。而不典型增生结节目前被认为是小肝癌的癌前病变,因此此类患者体内 AFP 水平可能会升高,致使其敏感性和特异性均较低^[15]。肝硬化 PHC 直径 <1 cm 多为富血供病灶,具有双重血供,血流灌注较大,CEUS 可对病灶血供状态进行定量检测,提高其定性诊断价值^[16]。CT 和 MRI 也可提高病灶的检出率,但

由于 CT 的辐射性和 MRI 检查费用昂贵等缺点而受限于临床应用^[17]。且 PHC 的恶性程度高,预后差,而对 PHC 的诊断可在早期对病灶进行完全切除,减少病灶转移和恶化的机率,提高手术成功的可能性,进而增加患者的远期生存率^[18]。因此,PHC 的筛查和早期诊断对肝炎及肝硬化患者后续治疗具有重要意义。

PHC 具有丰富的血供,广泛的新生血管可以为癌细胞的生长、增殖和侵袭提供营养,血管增殖的不同程度也决定了肿瘤的不同生物学行为^[19]。本研究中不同分化程度肝硬化 PHC 直径 <1 cm 患者在动脉期、门脉期和延迟期的 CEUS 表现上无差异;表明不同分化程度的肝硬化 PHC 直径 <1 cm 的 CEUS 表现在增强的不同阶段上是相似的,其典型特征是"快进快出"模式,但少数 PHC 患者的 CEUS 表现为造影剂填充缺陷,导致

"慢进"或"快进慢出"模式,这可能与它们的生物学特性有关。随着患者肿瘤病变恶性程度的加重,局部肿瘤细胞的血供也会明显增加。此外,本研究发现达峰时间、廓清时间和峰值加速时间在高分化组、中分化组和低分化组所需时间逐渐减少,而高分化组、中分化组和低分化组的峰值强度增加率逐渐增加;不同分化程度肝硬化 PHC 直径 <1 cm 在增强时间对比中无差异。表明中分化和低分化程度的肝硬化 PHC 直径 <1 cm 的 CEUS 表现多为"快进快出"模式,而高分化组多表现为"快进慢出"模式。增强时间反映患者病灶部位局部血管压和血管通畅程度,达峰时间反映患者侧支循环能力、血管通畅、造影剂扩散程度,峰值强度增加率反映患者肿瘤细胞恶性增殖水平^[20,21]。这说明定量的 CEUS 参数可以在一定程度上反映 PHC 的分化程度,而在中分化和低分化的 PHC 组织中有大量的血液供应。笔者分析认为可能与大多数高分化 PHC 细胞呈绳状或束状排列,有大量血窦,容易导致造影剂微泡滞留和缓慢清除,而在低分化和中分化的 PHC 中血窦数量较少有关。此外,高分化 PHC 患者的血液主要由门静脉、肝动脉或静脉供血,从门静脉持续注射造影剂微泡可能容易导致"减速"现象,而低分化 PHC 患者的血液主要由肝动脉供血,大多数低分化 PHC 病灶会伴有动静脉瘘,PHC 通过动静脉瘘迅速清除,形成"快出"模式^[22]。

AFU 属于溶酶体酸性水解酶,广泛存在于组织和体液中,其在肝和肾组织中的水平特别高,在正常情况下,AFU 作为细胞代谢的产物不断被释放到外周血中,被认为是 PHC 的早期风险预测因子^[23]。AFP-L3 是 AFP 的亚型,产生于肿瘤细胞中,其对直径较小或早期阶段的 PHC 比 AFP 更敏感,对 PHC 具有高度的特异性,并可反映肿瘤的特征,如分化不良或恶性侵袭^[24,25]。GPC3 是一种锚定在细胞膜上的癌胎蛋白多糖,通常在胎儿肝脏中检测到,但在健康成人肝脏中检测不到,而在 PHC 患者中,GPC3 在基因和蛋白水平上均过表达,是一种有前景的 PHC 诊断和治疗的生物标志物^[26,27]。TSGF 是恶性肿瘤生长和扩散过程中产生的一种生长因子,有助于促进肿瘤及其周围组织毛细血管的形成和增殖,它还能将上皮生长因子和干细胞生长因子释放到血液中,因此血清中 TSGF 的水平对肿瘤的诊断和预后具有极高的应用价值^[28]。GP73 是一种跨膜蛋白,主要在胆管上皮细胞中表达,而在肝细胞中较少表达,近年来,GP73 已被用作 PHC 早期诊断的新的肿瘤标志物^[29,30]。本研究结果显示,不同分化程度的肝硬化 PHC 直径 <1 cm 患者的血清肿瘤标志物水平存在显著差异。表明血清 AFU、AFP-L3、GPC3、TSGF、GP73 水平对肝硬化 PHC 直径 <1 cm 的不同分化程度早期诊断具有一定的临床应用价值。笔者分析认为,健康人的血清 AFU、AFP-L3、GPC3、TSGF、GP73 水平相对较低,而 PHC 患者的上述血清肿瘤标志物水平升高,可能因为其降低了底物产生的抑制剂,导致底物水解能力降低,致使底物积累,且由于不同分化程度肿瘤其侵袭性和恶性程度不等,最终使得血清肿瘤标志物的水平升高也不相同。因此,血清 AFU、AFP-L3、GPC3、TSGF、GP73 的水平变化可作为不同分化程度 PHC 的辅助诊断指标。

经 Spearman 相关分析显示,达峰时间、廓清时间和峰值加速时间与肝硬化 PHC 直径 <1 cm 的分化程度呈负相关;而峰

值强度增加率与肝硬化 PHC 直径 <1 cm 的分化程度呈正相关。表明不同分化程度肝硬化 PHC 直径 <1 cm 的定量 CEUS 参数与血清肿瘤标志物的水平密切相关。提示早期行 CEUS 检查和血清 AFU、AFP-L3、GPC3、TSGF、GP73 水平平的检测可辅助临床评估肝硬化 PHC 直径 <1 cm 患者的生物学行为,可为 PHC 的临床早期诊断和治疗提供参考依据。

综上所述,肝硬化 PHC 直径 <1 cm 患者的血清 AFU、AFP-L3、GPC3、TSGF、GP73 水平与其分化程度有关,在低分化者体内呈明显高表达状态,同时 CEUS 定量参数也与其分化程度相关,两者均可辅助鉴别诊断肝硬化 PHC 直径 <1 cm 的不同分化程度,具有较高的临床应用价值。

参考文献(References)

- [1] 樊嘉.我国肝癌诊疗和临床研究进展[J].中国实用外科杂志,2019,39(10): 1010-1014
- [2] 宗静静,卿鑫,樊哲,等.原发性肝癌治疗进展[J].东南大学学报(医学版),2021,40(4): 542-547
- [3] 杨启,吕新远,万春.原发性肝癌的超声特征及联合 AFP、CEA 的诊断价值[J].中国现代普通外科进展,2021,24(1): 61-63
- [4] 邱亮,丁兢,赵晓飞.血清 AFP、PIVKA-II、GGT 及 GGT/ALT 检测对早期原发性肝癌的诊断价值[J].临床和实验医学杂志,2022,21(3): 270-273
- [5] 王桂玲,王治海,张香玲,等.血清 Sema4 D、BMP-4、AFU 与乙肝相关肝癌患者临床病理特征及预后的关系[J].中国肿瘤外科杂志,2021,13(2): 185-190
- [6] 周万富,郑艳梅.肝癌患者血清中 GPC3 和 GP73 含量的变化及其与血管新生、上皮间质转化的相关性[J].海南医学院学报,2018,24(19): 1766-1769
- [7] 谢俊,梁先春,唐永梁.血清肿瘤特异性生长因子、miRNA-214 在肝癌中的表达及对肝动脉化疗栓塞术疗效的预测价值[J].癌症进展,2020,18(14): 1434-1437
- [8] Yanming L, Yue C, Wencan C, et al. Combined detection of AFP-L3, GP73 and TIP30 enhances diagnostic accuracy for HBV-related cirrhosis and hepatocellular carcinoma[J]. J Pak Med Assoc, 2019, 69(9): 1279-1286
- [9] 曹青峰.螺旋 CT 灌注成像与超声造影在肝癌介入疗效及术后肿瘤活性评估中的应用[J].中国 CT 和 MRI 杂志,2021,19(2): 94-95, 117
- [10] 刘潇,何年安,叶显俊,等.超声造影对肝细胞癌与肝转移癌的鉴别诊断价值分析[J].实用肝脏病杂志,2020,23(1): 94-97
- [11] 葛婷婷,刘希双,刘福国,等.慢性乙肝病毒感染患者肝纤维化、肝功能及 Th1/Th2 细胞因子水平变化及恩替卡韦干预研究[J].现代生物医学进展,2021,21(10): 1972-1977
- [12] Konyn P, Ahmed A, Kim D. Current epidemiology in hepatocellular carcinoma [J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, 15(11): 1295-1307
- [13] 姜智明,添林燕,邵菊,等.肝硬化伴小肝癌的超声造影特征及其与不典型增生结节的鉴别诊断价值研究[J].中国医学装备,2022,19(6): 88-93
- [14] 邹磊,吴堡,赵燕,等.超声造影、增强 CT 对肝硬化背景下肝内微小结节的诊断价值[J].中国 CT 和 MRI 杂志,2021,19(4): 94-95, 153
- [15] 徐娟,李俊芝,房勤茂.超声造影联合实验室指标诊断早期肝硬化

- 结节状小肝癌的价值[J]. 临床超声医学杂志, 2021, 23(9): 698-701
- [16] Kamachi N, Nakano M, Okamura S, et al. Evaluating the therapeutic effect of lenvatinib against advanced hepatocellular carcinoma by measuring blood flow changes using contrast-enhanced ultrasound[J]. Cancer Rep (Hoboken), 2022, 5(2): e1471
- [17] Cannella R, Ronot M, Sartoris R, et al. Enhancing capsule in hepatocellular carcinoma: intra-individual comparison between CT and MRI with extracellular contrast agent [J]. Diagn Interv Imaging, 2021, 102(12): 735-742
- [18] 张鹭, 江建宁. 原发性肝癌发病机制和治疗的最新进展 [J]. 肝脏, 2020, 25(5): 455-458
- [19] Shin SK, Choi DJ, Kim JH, et al. Characteristics of contrast-enhanced ultrasound in distinguishing small (≤ 3 cm) hepatocellular carcinoma from intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(41): e12781
- [20] Deng S, Jiang Q, Wang Y, et al. Relationship between quantitative contrast-enhanced ultrasonography parameters and angiogenesis in primary small hepatocellular carcinoma: A retrospective study [J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(27): e26489
- [21] 马小琳, 谭翔文, 蔡浦玉, 等. 原发性肝癌超声造影表现及其分化程度的关系[J]. 中西医结合肝病杂志, 2021, 31(2): 169-171
- [22] 何焱, 杨龙, 袁建军, 等. 原发性肝癌超声造影血流灌注参数与肿瘤分化程度及微血管生成的关系[J]. 中国医学影像技术, 2021, 37(8): 1177-1181
- [23] 郭致平, 殷芳. 甲胎蛋白、亮氨酸氨基肽酶及 α -L-岩藻糖苷酶表达水平单独和联合检测诊断原发性肝癌的应用价值[J]. 中国综合临床, 2020, 36(2): 109-113
- [24] Zhou JM, Wang T, Zhang KH. AFP-L3 for the diagnosis of early hepatocellular carcinoma: A meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(43): e27673
- [25] Force M, Park G, Chalikhonda D, et al. Alpha-Fetoprotein (AFP) and AFP-L3 Is Most Useful in Detection of Recurrence of Hepatocellular Carcinoma in Patients after Tumor Ablation and with Low AFP Level [J]. Viruses, 2022, 14(4): 775
- [26] Zhou F, Shang W, Yu X, et al. Glypican-3: A promising biomarker for hepatocellular carcinoma diagnosis and treatment [J]. Med Res Rev, 2018, 38(2): 741-767
- [27] 桑伟, 楚慧, 古丽那尔·阿布拉江, 等. GPC-3、HIF-1 α 和 β -catenin 在人肝细胞癌组织中的表达及临床意义 [J]. 新疆医科大学学报, 2020, 43(7): 885-889
- [28] 王霞, 郭莹, 曾献东. TSGF、CEA、AFP、GGT 和 AFU 联合检测对肝癌的诊断价值[J]. 实用癌症杂志, 2019, 34(8): 1294-1296
- [29] Yanming L, Yue C, Wenan C, et al. Combined detection of AFP-L3, GP73 and TIP30 enhances diagnostic accuracy for HBV-related cirrhosis and hepatocellular carcinoma[J]. J Pak Med Assoc, 2019, 69(9): 1279-1286
- [30] Liu L, Huang Y, Fu Y, et al. Hepatitis B virus promotes hepatocellular carcinoma development by activating GP73 to repress the innate immune response[J]. Infect Agent Cancer, 2022, 17(1): 52

(上接第 1400 页)

- [22] Nasoohi S, Parveen K, Ishrat T. Metabolic Syndrome, Brain Insulin Resistance, and Alzheimer's Disease: Thioredoxin Interacting Protein (TXNIP) and Inflammasome as Core Amplifiers[J]. J Alzheimers Dis, 2018, 66(3): 857-885
- [23] 张雨桐, 王晟东. 阿尔茨海默病患者血清硫氧还蛋白和褪黑激素水平与简易智力状态检查量表评分的相关性研究 [J]. 浙江医学, 2020, 42(1): 48-50
- [24] 唐恬, 赵宇. 阿尔茨海默病患者血清 Irisin、FND5、BDNF 水平与认知功能的相关性分析[J]. 热带医学杂志, 2020, 20(6): 825-828
- [25] 时建铨, 徐俊. NLRP3 炎症小体: 阿尔茨海默病炎症反应核心机制及潜在靶点[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2020, 20(1): 29-33
- [26] Hegazy MA, Abdelmonsif DA, Zeitoun TM, et al. Swimming exercise versus L-carnosine supplementation for Alzheimer's dementia in rats: implication of circulating and hippocampal FND5/irisin[J]. J Physiol Biochem, 2022, 78(1): 109-124
- [27] Lourenco MV, Frozza RL, Freitas GD, et al. Exercise-linked FND5/irisin rescues synaptic plasticity and memory defects in Alzheimer's models[J]. Nature Medicine, 2019, 25(1): 165-175
- [28] Zhang Y, Zhao Y, Zhang J, et al. Mechanisms of NLRP3 Inflammasome Activation: Its Role in the Treatment of Alzheimer's Disease[J]. Neurochem Res, 2020, 45(11): 2560-2572
- [29] de Brito Toscano EC, Rocha NP, Lopes BNA, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's Disease: Focus on NLRP1 and NLRP3 Inflammasomes [J]. Curr Protein Pept Sci, 2021, 22(8): 584-598
- [30] Merighi S, Nigro M, Travagli A, et al. A2A Adenosine Receptor: A Possible Therapeutic Target for Alzheimer's Disease by Regulating NLRP3 Inflammasome Activity?[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(9): 5056