

论 著

螺旋CT多期扫描联合血清STAT1、DKK-1诊断早期胃癌的临床价值

1. 海口市第三人民医院放射科

2. 海南省医学院第二附属医院检验科 (海南 海口 571100)

符萧泓¹ 邱丽莉²

【摘要】目的 探究螺旋CT多期扫描联合血清信号传导及转录激活因子1(STAT1)、Dickkopf-1(DKK-1)检测在胃癌早期诊断中的价值。**方法** 选取2015年8月至2017年8月来我院就诊并且经胃镜组织活检确诊为胃癌的患者60例作为胃癌组,同时选取同期进行治疗的慢性胃炎患者60例作为慢性胃炎组,健康人群60例作为健康对照组。分析螺旋CT、STAT1诊断、DKK-1诊断及其联合诊断在胃癌早期诊断中的价值。**结果** 三组患者的DKK-1和STAT1表达水平差别具有统计学意义($P=0.000$),且胃癌组DKK-1水平显著高于慢性胃炎组和健康对照组($P<0.05$),STAT1水平显著低于慢性胃炎组和健康对照组($P<0.05$);诊断效能结果显示,螺旋CT诊断的灵敏度为83.3%,特异度为67.8%;DKK-1诊断的灵敏度为65.0%,特异度为70.0%;STAT1诊断的灵敏度为66.7%,特异度为69.2%;螺旋CT多期扫描联合DKK-1、STAT1检测,灵敏度为91.7%,特异度为65.8%,灵敏度高于单一指标诊断;三者联合诊断的曲线下面积为0.869,均大于单一指标诊断组($P<0.05$)。**结论** 螺旋CT联合血清STAT1和DKK-1检测,有助于提高早期胃癌诊断的准确度,弥补早期胃癌CT征象不明显而引起的漏诊。

【关键词】螺旋CT多期扫描;血清信号传导及转录激活因子1;Dickkopf-1;胃癌

【中图分类号】R445

【文献标识码】A

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2020.10.038

通讯作者:符萧泓

Clinical Value of Multi-stage Helical CT Scanning Combined with Serum STAT1 and DKK-1 in the Early Detection of Gastric Cancer

FU Xiao-hong QIU Li-li. Department of Radiology, The Third People's Hospital, Haikou 571100, Hainan Province, China

[Abstract] Objective To explore the value of multi-stage helical CT scanning combined with serum STAT1 and DKK-1 in detection of early gastric cancer. **Method** A total of 60 patients with gastric cancer, 60 patients with chronic gastritis and 60 cases of healthy patients were selected from Aug 2015 to Aug 2017 in our hospital. The diagnosis value of spiral CT, STAT1, DKK-1 and their combination in detection of the early gastric cancer were evaluated. **Results** The expression of DKK-1 and STAT1 were significant difference in the three groups ($P<0.05$), and the level of DKK-1 in the gastric cancer group was higher than that in chronic gastritis group and health population ($P<0.05$). While the level of STAT1 in the gastric cancer group was lower than that in the other two groups ($P<0.05$); ROC results showed that the sensitivity and specificity for multi-stage helical CT scanning were 83.3% and 67.8%, for DKK-1 were 65.0% and 70.0%, and for STAT1 were 66.7% and 69.2%. The multi-stage spiral CT scan combined with DKK-1 and STAT1 detection displayed the highest sensitivity than any of the single diagnosis with sensitivity and specificity as 91.7% and 65.8%. **Conclusion** Helical CT combined with serum STAT1 and DKK-1 detection helps to improve the accuracy of early gastric cancer diagnosis and make up for the missed diagnosis caused by the inconspicuous CT signs of early gastric cancer.

[Key words] Multi-stage Helical CT Scanning; STAT1; DKK-1; Gastric Cancer

胃癌是消化系统最常见的恶性肿瘤,主要是由于胃壁粘膜上皮发生病变的恶性肿瘤,发病率在癌症中居于第三位,死亡率位居第一位^[1]。由于胃癌患者早期并无明显的临床症状或者症状轻微而易被患者忽略,一旦出现明显的临床症状已经为晚期,显著降低预后,因此,对胃癌进行早期诊断、早期治疗极为关键^[2]。螺旋CT多期扫描可多角度、多方位显示患者病灶位置、大小、对邻近脏器侵犯程度、是否合并远处转移情况^[3],但是胃癌早期,胃部CT的影像学征象并不明显,常常存在漏诊^[4]。近年来肿瘤标志物逐渐应用于肿瘤的早期筛查,具有敏感性高的特点。血清信号传导及转录激活因子1(STAT1)作为STAT家族成员,与细胞的生长抑制密切相关,能够抑制肿瘤细胞增殖,促进细胞凋亡^[5],而Dickkopf-1(DKK-1)是近些年新发现的恶性肿瘤标志物,能够抑制Wnt/ β -catenin信号通路且参与调节肿瘤细胞恶性生物学行为^[6],以上两种肿瘤标志物的升高均有助于早期提示肿瘤病变,具有弥补早期胃癌CT征象不明显而导致漏诊的潜能。因此,本文收集胃镜证实为胃癌的患者60例,以慢性胃炎及正常人作对照,探究螺旋CT多期扫描联合血清STAT1、DKK-1检测在胃癌早期诊断中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年8月至2017年8月来我院就诊并经胃镜活检确诊为胃癌的患者60例作为胃癌组,纳入标准:所有患者均未有过放射治疗、化学治疗和抗肿瘤药物治疗史,且具有完整的临床和病理资料。其中,男性35例,女性25例,年龄30~78岁,平均年龄

(60.92±2.41)岁。肿瘤分布位置：胃窦20例、胃体11例、胃体及胃窦区14例、胃体及胃低8例、全胃7例。41例患者进行根治性切除术，19例患者行姑息型手术或者行部分大网膜切除术。同时收集本院经内镜检查确诊为慢性胃炎患者60例，作为慢性胃炎组，其中男性33例，女性27例，年龄32~79岁，平均年龄(58.63±2.86)岁；另取同期进行体检的健康人群60例作为健康对照组，其中男性35例，女性25例，年龄33~80岁，平均年龄(59.04±2.91)岁。3组患者在年龄、性别等一般资料方面均无显著性差异(P>0.05)。

1.2 检测方法 螺旋CT^[7]：

运用东芝Aquilion 64p螺旋CT对患者进行扫描，工作站为ADW 4.0。所有患者在进行CT扫描前均需进食12h以上，禁水6h以上，且在行CT扫描前15min注射20mg盐酸山莨菪碱并口服6g产气剂。患者在进行螺旋CT增强扫描前需先进行CT平扫，扫描区域为膈顶至腹中部，扫描参数：110kV，180mA，螺距为0.8，层厚5mm。平扫后于肘前静脉注射80mL碘普罗胺注射液，进而进行螺旋CT增强扫描。在注射造影剂30s后为扫描动脉期，扫描整个胃部；注射造影剂55s后为门静脉期；注射造影剂180s后为平衡期。螺旋增强CT扫描中，经参数层厚重置为5mm，其他参数同平扫保持一致。最后将所得数据传输至工作站，运用容积再线和多平面重建技术，以及表面遮盖和透明等技术进行三维显像，后联合CT仿真显像和原始图像，实现对胃癌的有效诊断。

血清STAT1和DKK-1水平：所有患者均在手术治疗前于清晨空腹状态下抽取外周静脉血5mL，

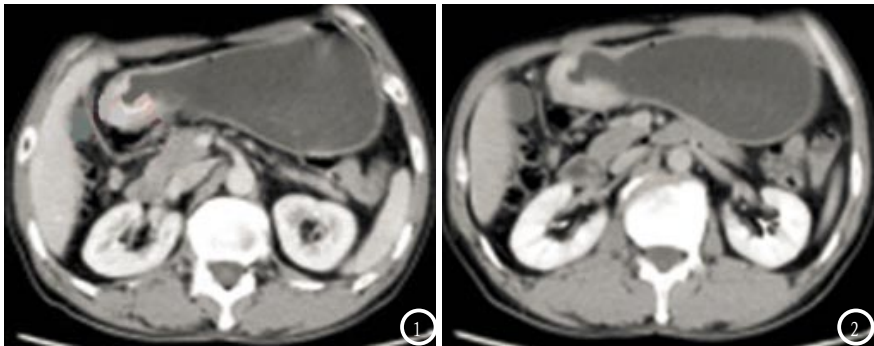


图1-2 胃癌患者CT图像

表1 比较3组患者STAT1和DKK-1的表达水平比较

组别	例数(n)	DKK-1 (ug/L)	STAT1 (ug/L)
胃癌组	60	41.23±18.46	66.93±26.67
慢性胃炎组	60	12.64±7.82*	121.76±51.96*
健康对照组	60	13.15±5.31*	93.21±37.02*#
F		112.202	28.309
P		<0.001	<0.001

注：*与胃癌组相比，P<0.0017；#与慢性胃炎组，P<0.0017。

3000rpm，离心20min，吸取上层血清冻存于-80℃待测。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测患者血清中STAT1和DKK-1水平。试剂盒均购自美国R&D公司，严格按照说明书的操作标准进行。

1.3 诊断标准 螺旋CT多期扫描诊断早期胃癌的诊断标准^[8]：在胃充盈良好的状况下，CT动脉期增强的正常胃壁多显示为2~3层，即为黏膜层、黏膜下层和肌层。患者的正常胃部受到破坏，胃壁增厚，且高低不平；增强扫描动脉期的病变区粘膜发生明显强化，且密度显著大于正常胃黏膜；平衡期强化消失较为明显，黏膜下层的低密度带尚且完整。

STAT1和DKK-1的诊断标准^[9-10]：STAT1的诊断临界值为38 μg/L，低于38 μg/L判定为阳性；DKK-1的诊断临界值为22.5ug/L，高于22.5 μg/L判断为阳性。

1.4 统计学分析 所有数据采用SPSS19.0统计软件进行分析，计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示，采用t检验；计数资料以例数(百分

数)的形式表示，统计分析采用 χ^2 检验；多组间差异比较采用方差分析，组间采用S-N-K检验。敏感度、特异度、准确度运用试验诊断性分析。应用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)评估诊断的敏感性和特异性，并计算曲线下面积(area under curve, AUC)，采用Hanley-McNeil方法比较ROC曲线下面积。以P<0.05表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 螺旋CT分期扫描的诊断

结果 经螺旋CT影像学检测，180例患者中，检测出67例疑似胃癌患者，其中真阳性50例，假阳性23例，真阴性97例，假阴性10例。部分胃癌患者螺旋CT图像，动脉期横断面显示胃窦部壁显著增厚，最厚处(图中红色标识处)约为20mm，且壁呈明显强化，CT值约为97HU(图1)；静脉期示增厚胃窦部持续强化，CT值为80HU，并见肿大淋巴结强化(图2)；延迟期示增厚胃窦部壁持续强化，CT

表2 比较不同检测方法的效能

检测方法	真阳	假阳	真阴	假阴	灵敏度(%)	特异度(%)	准确率(%)	阳性预测值(PPV)	阴性预测值(NPV)
DKK-1诊断	39	36	84	21	65.0	70.0	68.3	0.520	0.800
STAT1诊断	40	37	83	20	66.7	69.2	69.3	0.519	0.806
螺旋CT诊断	50	39	82	10	83.3	67.8	72.9	0.685	0.907
三者联合诊断	55	41	79	5	91.7	65.8	74.4	0.573	0.940

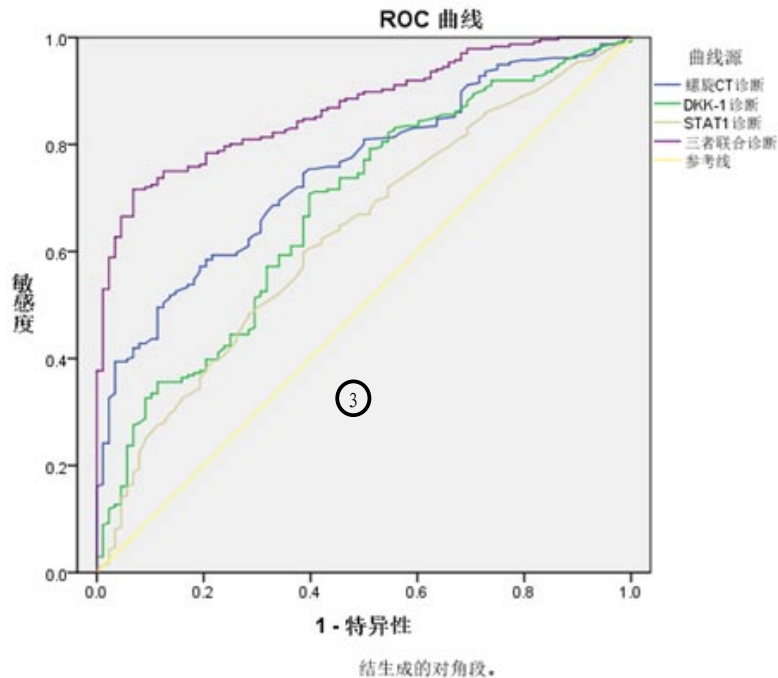


图3 不同诊断方式的ROC曲线

值为75HU。83例，假阴性20例。

2.2 3组患者STAT1和DKK-1的表达水平

三组患者的DKK-1和STAT1表达水平差别具有统计学意义($P<0.001$)。组间两两比较：胃癌组DKK-1表达水平显著高于慢性胃炎组和健康对照组，而慢性胃炎组与健康对照组之间差异无统计学意义($P>0.05$)；胃癌组STAT1表达水平显著低于慢性胃炎组和健康对照组，慢性胃炎组STAT1水平显著高于健康对照组。具体结果见表1。

2.3 DKK-1和STAT1的诊断结果

所有180例患者中，80例患者DKK1水平大于22.5ug/L，100例患者DKK1水平小于22.5ug/L，其中真阳性39例、假阳性36例、真阴性84、假阴性21；76例患者STAT1水平小于38ug/L，104例患者STAT1水平大于38ug/L，其中真阳性40例、假阳性37例、真阴性

2.4 不同检测方法诊断效能比较

螺旋CT多期扫描联合DKK-1、STAT1检测，其中灵敏度为91.7%，特异度为65.8%，准确率为74.4%，PPV为57.3%，NPV94.0%，其中灵敏度高于单一指标诊断组，具体结果见表2。

2.5 不同检测方法的ROC曲线

三者联合诊断的曲线下面积为0.869，均大于单一指标诊断组(DKK-1: 0.679；STAT1:0.631；螺旋CT诊断: 0.749)，差异具有统计学意义($P<0.05$)。具体结果见图3。

3 讨论

我国是胃癌的高发国家，每年新发胃癌占全球比重42%，病死率为35%，由于其早期症状并不典型，多数患者在确诊时已为晚

期，预后较差^[11]。临床上胃癌的治疗效果与病程长短、诊治方法具有密切联系，未治疗者的中位生存期为3~5个月^[12]。但如果能够在早期进行诊断治疗，可以有效延长胃癌患者生存期，改善患者预后^[12]。因此胃癌的早期筛查对提高患者的手术切除率、病情转归具有非常重要的意义。

相较于普通CT，多层螺旋CT的多平面重建技术能够从多角度、多方位显示病灶，可更有效确定患者病灶大小、浸润深度、周围组织侵犯及远处转移情况^[13]。本研究发现，经螺旋CT影像学检测，180例患者中，检测出67例疑似胃癌患者，其中真阳性50例，假阳性23例，真阴性97例，假阴性10例，其灵敏度和特异度分别为83.3%和67.8%。另外，螺旋CT多期扫描显示，胃癌患者动脉期横断面显示胃窦部壁显著增厚，最厚处约为20mm，且壁呈明显强化，CT值约为97HU；静脉期示增厚胃窦部持续强化，CT值为80HU，并见肿大淋巴结强化；延迟期示增厚胃窦部壁持续强化，CT值为75HU。结果显示螺旋CT检测具有较高的特异度和准确度，能够通过胃癌患者CT图像典型特征区分胃癌患者，但是与病理学诊断相比其仍有较大的误诊率。这是由于大多数早期肿瘤患者临床上起病隐匿，影像学并不典型而漏诊。陈本仲^[14]等研究同样显示，多层螺旋CT胃癌漏诊率高达39.68%，进一步提示了螺旋CT对早期胃癌诊断的局限性，

提高胃癌的早期检出率为临床急需解决的问题。

近些年来,血清肿瘤标志物检测逐渐开展并应用于癌症的早期诊断、疗效评估上。STAT1作为STAT家族成员,与细胞的生长抑制具有密切关系,能够抑制肿瘤细胞增殖,促进细胞凋亡,是一种肿瘤抑制剂。Abril E^[15]等研究发现,在胃腺癌细胞系ACS中STAT1表达水平极低,且Yuan W^[16]研究同样表明,70.9%胃癌组织中存在STAT1的低表达,提示STAT1可作为胃癌诊断的重要标志物。另外,DKK-1作为Wnt信号通路的调节因子,而Wnt信号通路的过度表达能够促进肿瘤细胞的迁移及异型性的增加,诱导肿瘤血管的新生,与肺癌、肝癌和乳腺癌密切相关。有研究发现^[17],胃癌患者化疗后DKK-1水平显著低于术前,提示其可作为预测胃癌发生和发展的血清标志物。本研究显示,胃癌组患者的DKK-1水平均显著高于健康对照组($P < 0.05$)和慢性胃炎组($P < 0.05$),STST1水平显著低于慢性胃炎组($P < 0.05$)和健康对照组($P < 0.05$)。结果与上述研究结果相一致,表明了DKK-1和STAT1在胃癌诊断中的重要价值。进而,我们对其诊断效能进行评价,发现DKK-1诊断的灵敏度和特异度为65.0%、70.0%,同时STAT1诊断灵敏度和特异度为66.7%、69.2%。结果表明,血清DKK1和STAT1水平在诊断胃癌中具有一定的参考价值。

结合单一诊断分析,我们进一步对螺旋CT联合STAT1和DKK-1的诊断效能进行评价,其灵敏度、特异度、准确度、PPV和NPV分别为91.7%、65.8%、74.4%、57.3%和94.0%。相较于螺旋CT诊断,灵敏度由83.3%提高到91.7%,较好地弥补了螺旋

CT诊断的漏诊率。另外,螺旋CT联合STAT1和DKK-1诊断的曲线下面积为0.869,大于螺旋CT诊断的0.749,DKK-1诊断的0.679和STAT1诊断的0.631。结果显示在螺旋CT检测的基础之上联合运用血清学指标DKK-1和STAT1,能够显著提高胃癌诊断的灵敏度,血清学指标DKK-1和STAT1在一定程度上弥补了早期胃癌CT影像征象不典型而导致漏诊的短板,从影像学及血清肿瘤标志物多方面进行综合诊断,提高诊断效能。

综上所述,螺旋CT联合血清STAT1和DKK-1检测,有助于提高早期胃癌的诊断准确性,弥补由于早期胃癌CT征象不明显而引起的漏诊,为胃癌的早期诊断提供了思路。

参考文献

- [1] 左婷婷,郑荣寿,曾红梅,等.中国胃癌流行病学现状[J].中国肿瘤临床,2017,44(1):52-58.
- [2] 张余黄,张明英,杨勇.MSCT胃癌征象及在术前TNM分期中的诊断价值分析[J].中国CT和MRI杂志,2019,17(12):100-102,106.
- [3] 杨恒,李建平.胃癌淋巴结转移术前多层螺旋CT增强扫描与术后病理诊断一致性研究[J].中国CT和MRI杂志,2019,17(9):113-115.
- [4] 马岩,武乐斌,王锡明,等.胃癌CT检查特征及临床价值[J].医学影像学杂志,2016,26(12):2255-2258.
- [5] 彭丽红,王康.信号转导及转录激活因子1通路在肿瘤中的研究进展[J].医学综述,2017,23(9):1737-1741,1746.
- [6] 马刚,戴伟杰,严伟,等.Dickkopf-1在胃癌组织中的表达及其临床意义[J].中华消化杂志,2015,35(12):846-848.
- [7] 马轶,梁青,武婧,等.64排螺旋CT胃癌征象与病理分期及组织分化程度的相关性[J].医学影像学杂志,2016,26(5):824-828.
- [8] 王西昌,施耀军,魏正清,等.多层螺旋CT增强扫描在进展期胃癌诊断的应用分析[J].医学影像学杂志,2014,24(11):1927-1930.

- [9] 袁建明,刘涛,沈东杰,等.血清STAT1和肿瘤标志物联合检测对胃癌的诊断价值[J].生物医学工程与临床,2017(4):425-428.
- [10] 闫清.血清Dickkopf-1蛋白联合CA199检测在胃癌诊断中的应用价值[J].中国当代医药,2015(21):121-123.
- [11] 符涛,季加孚.胃癌诊疗的热点和问题[J].中国肿瘤临床,2016,43(1):2-5.
- [12] 李冬冬,陈磊,胡春华,等.血清肿瘤标志物联合检测在胃癌腹膜转移诊断中的应用价值分析[J].中国普通外科杂志,2017,26(10):1291-1296.
- [13] 俞明明,俞易慧,张碧峰,等.多层螺旋CT对进展期胃癌Lauren分型的价值研究[J].中国临床医学影像杂志,2017,28(9):633-636.
- [14] 陈本仲,李亮,莫家彬,等.多层螺旋CT检查早期胃癌临床价值分析[J].医学影像学杂志,2017,27(9):1760-1763.
- [15] Abril E, Real LM, Serrano A, et al. Unresponsiveness to interferon associated with STAT1 protein deficiency in a gastric adenocarcinoma cell line[J]. Cancer Immunol Immunother, 1998, 47(2): 113-120.
- [16] Yuan W, Li T, Mo X, et al. Knockdown of CMTM3 promotes metastasis of gastric cancer via the STAT3/Twist1/EMT signaling pathway[J]. Oncotarget, 2016, 7(20): 29507-29519.
- [17] Huh Y J, Lee H M, Cho M S, et al. Dickkopf-1 (DKK-1) expression is a novel lymph node metastasis predictor in early gastric cancer[J]. Eur J Cancer, 2016, 61(1): S193-S194.

(本文编辑:张嘉瑜)

【收稿日期】2018-11-12