

论 著

血清miR-122-5p水平联合MSCT对肝癌的诊断价值

1.四川省剑阁县中医医院检验科

(四川 剑阁 628300)

2.四川省剑阁县中医医院放射科

(四川 剑阁 628300)

杨文聪^{1,*} 魏统双²

【摘要】目的 探讨血清miR-122-5p水平联合多层螺旋电子计算机断层扫描(MSCT)对肝癌的诊断价值。**方法** 选取2016年1月至2019年1月我院80例肝癌患者纳入观察组, 收集同期进行肝癌筛查的健康人群100例作为正常对照组, 均进行MSCT检查, 并检测血清miR-122-5p水平, 绘制受试者工作特征曲线(ROC)分析血清miR-122-5p水平联合MSCT对肝癌的诊断价值。**结果** 80例肝癌患者进行MSCT多期扫描共发现107个病灶, 病灶大小为5~10mm; 单个癌结节58例, 2个癌结节17例, 3个癌结节5例; 病灶位于肝右叶50例, 左叶27例, 左、右叶3例; 92个强化病灶中68个病灶呈明显或轻度较均匀强化, 24个病灶呈不均匀强化, 表现为肿瘤边缘环形强化、部分性强化、中心点状强化; MSCT检出率分别为动脉期88.79%(95/107)、门静脉期71.96%(77/107)、平衡期77.57%(83/107)、延迟期83.18%(89/107), 综合多时相薄层扫描检出率为93.46%(100/107); 肝癌患者血清中miR-122-5p水平低于正常对照组($P<0.05$); ROC曲线分析显示, 血清miR-122-5p、MSCT联合检查与肝癌诊断相关的AUC为0.884, 高于miR-122-5p、MSCT单独检测的0.766、0.795($P<0.05$)。**结论** 血清miR-122-5p水平联合MSCT可有效提高肝癌的诊断价值。

【关键词】 肝癌; 多层螺旋电子计算机断层扫描; 血清miR-122-5p; 诊断

【中图分类号】 R735.7; R445.3

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2021.04.027

Diagnostic Value of Serum miR-122-5p Level Combined with MSCT for Liver Cancer

YANG Wen-cong^{1,*}, WEI Tong-shuang².

1.Department of Traditional, Jiange County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jiange 628300, Sichuan Province, China

2.Department of Radiology, Jiange County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jiange 628300, Sichuan Province, China

ABSTRACT

Objective To investigate the diagnostic value of serum miR-122-5p level combined with multi-slice spiral computed tomography (MSCT) for liver cancer. **Methods** 80 patients with liver cancer who were admitted to the hospital from January 2016 to January 2019 were enrolled as an observation group. 100 healthy people who underwent liver cancer screening in the same period were enrolled as the normal control group. All patients underwent MSCT. The reverse-transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) was performed to detect serum miR-122-5p level. The receiver operating characteristic (ROC) curves were performed to analyze the diagnostic value of serum miR-122-5p level combined with MSCT for liver cancer. **Results** In 80 patients with liver cancer who underwent MSCT multi-phase scanning, there were 107 lesions, with lesion size of 5-10 mm. There were 58 single-cancer nodules, 17 double-cancer nodules, and 5 triple-cancer nodules. There were 50 cases with lesions located at the liver right lobe, 27 cases at the left lobe, and 3 cases at left and right lobe. Among the 92 intensive lesions, 68 lesions showed noticeable or mildly uniform enhancement, 24 lesions showing uneven enhancement, which was characterized by annular enhancement at tumor margin, partial enhancement, and central point enhancement. The detection rates of MSCT at arterial phase, portal venous phase, equilibrium phase, and delayed phase were 88.79% (95/107), 71.96% (77/107), 77.57% (83/107), and 83.18% (89/107), respectively. The detection rate of comprehensive multi-phase thin-layer scanning was 93.46% (100/107). The level of serum miR-122-5p in liver cancer patients was lower than that in the normal control group ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the AUC of serum miR-122-5p combined with MSCT for diagnosis of liver cancer diagnosis was 0.884, which was higher than that of miR-122-5p or MSCT alone (0.766, 0.795) ($P<0.05$). **Conclusion** Serum miR-122-5p level combined with MSCT can effectively improve diagnostic value for liver cancer.

Keywords: Liver Cancer; Multi-slice Spiral Computed Tomography; Serum miR-122-5p; Diagnosis

肝癌居全球癌症病死率的第3位, 早期发现与诊断是现阶段肝癌治疗的关键。肝穿刺活检是肝癌评估的“金标准”, 但存在组织取样不均匀、操作侵入性强以及早期无症状患者不易接受等原因, 导致其在临床上早期广泛应用具有一定的局限性。多层螺旋电子计算机断层扫描(multi-slice spiral computed tomography, MSCT)自1998年应用于肝脏增强扫描以来, 已广泛应用于肝癌的诊断当中。MSCT以其快速扫描, 1次屏气即可完成对全肝的扫描, 可有效避免呼吸运动导致的伪影以及遗漏, 但其对于肝癌与小血管瘤、小脓肿、肝硬化再生结节的鉴别诊断中易出现误诊, 诊断准确率有待提高。血清学检查在一定程度上能够反应肝脏病变程度^[1], 且操作简便, 经济实用, 有助于全程追踪肝脏疾病进展。miRNA是近年来发现的非编码调控单链RNA, 参与细胞增殖、分化、凋亡。研究显示肝癌患者癌组织以及血清中miR-122-5p表达水平平均会出现明显变化, 且这些变化和疾病的发生具有密切关系^[2]。目前临床上尚无血清miR-122-5p水平联合MSCT诊断肝癌的相关报道。本研究选取2016年1月至2019年1月期间我院收治的80例肝癌患者作为观察组, 旨在探讨血清miR-122-5p水平联合MSCT对肝癌的诊断价值。

1 资料与方法

【第一作者】 杨文聪, 男, 主管技师, 主要研究方向: 临床医学检验。E-mail: 1462841309@qq.com

【通讯作者】 杨文聪

1.1 一般资料 选取我院2016年1月至2019年1月收治的80例肝癌患者作为观察组,其中男性61例,女性19例;年龄46~78岁,平均年龄(65.91±6.70)岁。另收集同期进行肝癌筛查的健康人群100例相关资料作为正常对照组,其中男性74例,女性26例;年龄45~79岁,平均年龄(65.03±6.16)岁。

纳入标准:符合中华医学会慢性乙肝肝硬化肝癌诊断标准^[3],证实为乙肝感染;谷丙转氨酶(ALT)正常或升高幅度低于正常值的2倍、总胆红素正常、体质指数<28kg/m²;纳入患者未接受过抗病毒及降酶药物治疗;纳入患者均行血常规、生化检查及肝脏活检病理检查;病历资料与影像学资料均完整。

排除标准:合并血液性疾病或严重凝血功能障碍;合并其他肝病类型;心、肺、肾功能严重不全者;结核病或恶性肿瘤者;认知障碍、精神病患者;病历资料不全者;过敏体质或自身免疫性疾病者;妊娠以及哺乳期患者;活动性肝病或转移性肝癌。

1.2 方法

1.2.1 实验室检测 采集静脉血3000r/min转速下离心10min,分离血清,实时荧光定量逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)检测 *miR-122-5p*、*miR-486-5p* 表达水平。

1.2.2 影像学检查 仪器为GE Lightspeed 16层螺旋CT,参数设置:电压、电流分别为120kV、250mA,层厚、层距分别为5、2.5mm,螺距设置为1.0。检查前禁食水8h,检查范围包括整个肝脏,先行平扫,之后静脉注射碘海醇对比

剂80~100mL,流率3mL/s,肝脏三期动态增强扫描。注射25~30s后,开启肝动脉期扫描模式,于50~60、180~240s分别进行门静脉与实质期扫描,平衡期、延迟期分别在2~3、5~7min,扫描过程中患者需屏住呼吸。

1.3 图像处理与分析 所有图像均经2位5年以上经验放射科医师共同分析得出相关诊断结果,若出现意见不一致不可确定的情况,则再请主任医师进行核实。

1.4 统计学方法 应用SPSS 20.0软件,计量资料符合正态分布以“Mean±SD”表示,组间比较采用t检验;计数资料以例数(百分比)表示,诊断价值分析采用ROC曲线,曲线下面积(AUC)代表评估效能。 $P<0.05$ 代表差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肝癌的影像学特点 80例肝癌患者进行MSCT多期扫描共发现107个病灶,病灶大小为5~10mm,单个癌结节58例,2个癌结节17例,3个癌结节5例;肝右叶病灶50例(多发13例),左叶病灶27例(多发6例),左右叶病灶3例;其中92个强化病灶中68个病灶呈明显或轻度较均匀强化,24个病灶呈不均匀强化,表现为肿瘤边缘环形强化、部分性强化、中心点状强化(图1)。MSCT各期检出率分别为动脉期88.79%(95/107)、门静脉期71.96%(77/107)、平衡期77.57%(83/107)、延迟期83.18%(89/107),多时相综合扫描检出率为93.46%(100/107),见表1。

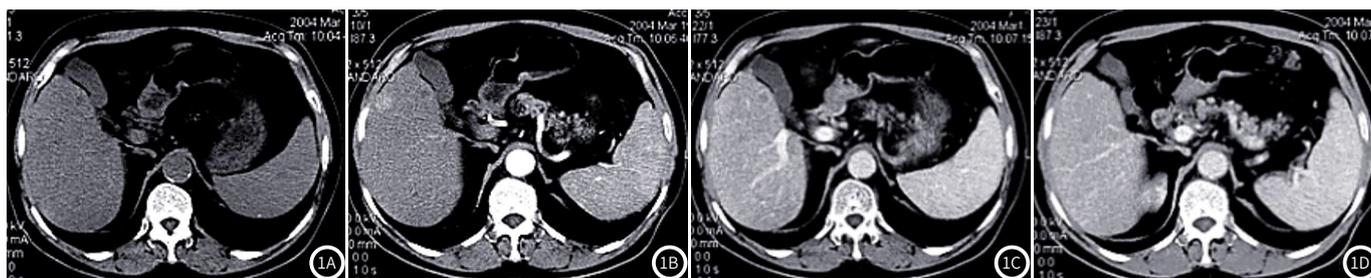


图1 典型病例影像图。1A: 1例肝硬化,男,61岁,平扫未见异常密度病灶;1B: 1例肝癌,男,59岁,动脉期肝右前叶见大小9mm×10mm高密度强化病灶;1C-1D: 1例肝癌,男,70岁,门脉期、平衡期病灶呈等密度影。

表1 MSCT 多时相薄层扫描各期表现[n(%)]

项目	平扫	动脉期	门静脉期	平衡期	延迟期
高密度	9(8.41)	92(85.98)	12(11.21)	0(0.00)	0(0.0)
等密度	12(11.21)	12(11.21)	30(28.04)	24(22.43)	18(16.82)
低密度	86(80.37)	3(2.80)	65(60.75)	83(77.57)	89(83.18)
总计	107(100.00)	107(100.00)	107(100.00)	107(100.00)	107(100.00)

2.2 两组患者血清指标水平对比 由表2可知,肝癌患者血清 *miR-122-5p* 表达水平低于对照组($P<0.05$)。

表2 两组患者血清指标水平对比($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	<i>miR-122-5p</i>	<i>miR-486-5p</i>
观察组	80	0.24±0.11	0.47±0.21
对照组	100	0.71±0.19	0.54±0.25
t		19.642	1.934
P		0.000	0.055

miR-122-5p 表达水平与MSCT扫描结果纳入ROC曲线分析,由图2和表3可知,联合检测的AUC为0.884, *miR-122-5p* 的AUC为0.795, MSCT的AUC为0.766。

表3 ROC曲线分析数据表

组别	AUC	截点值	灵敏度	特异性
<i>miR-122-5p</i>	0.766	0.415	0.712	0.840
MSCT	0.795		0.714	0.810
联合检测	0.884		0.850	0.820

2.3 不同检测方式在肝癌诊断中的应用价值分析 将血清

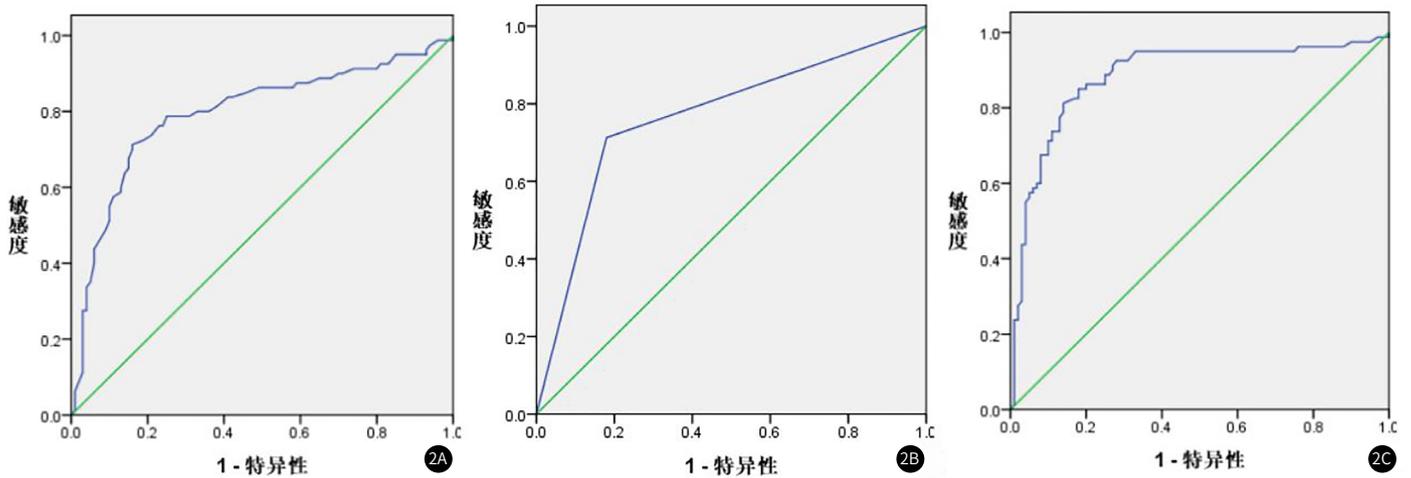


图2 ROC曲线图。2A: miR-122-5p诊断肝癌的ROC曲线; 2B: MSCT诊断肝癌的ROC曲线; 2C: 联合诊断肝癌的ROC曲线。

3 讨论

文献报道近几年来肝癌发病率呈不断上升趋势, 其中很大一部分患者确诊时已然错过手术最佳时机, 故生存率较低^[4]。早期准确诊断能够有效预防肝病的进展, 对于改善乙型肝炎肝硬化肝癌的预后也有着重要的作用。肝穿刺病理检验为有创操作, 在临床上不适宜反复操作, 同时肝穿刺也有一定的风险, 故而导致其在临床上作为早期诊断手段具有很大的局限性。随着多层螺旋CT的高速发展, MSCT扫描以其快速成像、高空间分辨率、高密度等准确反映病灶情况及与血供特点, 一次性注射造影剂后就能进行多时相扫描检查, 能够根据肝脏及其肿瘤的血供特点, 大大提高微小肝癌检出率^[5-6]。研究表明, miR-122-5p参与了肝细胞肝癌的发生与发展, 监控血清miR-122-5p水平对肝癌具有一定的诊断及预测价值^[7]。

文献报道肝癌病灶平扫结果多呈现低密度, 但也有部分表现为等密度或高密度, 这主要和肿瘤分化情况有关, 还与患者原本的基础肝脏功能有关^[8]。研究表明, 肝癌增强扫描动脉期多表现为密度增高, 且门静脉期可表现为稍高、等、低密度, 平衡与延迟期为低或等密度^[9], 这是由于肝脏正常血供中其中有2/3来自于门静脉, 此外1/3来源于肝动脉。文献报道, 肝癌螺旋CT扫描中动脉期、门静脉期、平衡期检出率分别为68.3%、29.3%、2.2%^[10], 本研究中MSCT对肝癌的检出率动脉期88.79%, 门静脉期71.96%, 平衡期77.57%, 延迟期83.18%, 均较明显高于文献报道, 这是与采取(3~5mm)的薄层扫描有关, 5~10mm的病灶不易漏诊。临床研究认为, MSCT动脉期扫描在肿瘤多血供中应用价值较高, 门静脉期、延迟期在肿瘤少血供中价值较高^[11]。由于肝癌MSCT定性诊断主要根据增强扫描动态变化进行评估, 因此需动脉期、平衡期、门脉期、延迟期结合, 以此来提高诊断特异性, 提高检出率, 对降低患者术后复发率, 有效提高患者术后生存时间具有重要价值, 本研究中多时相综合扫描检出率为93.46%, 高于动脉期。因此把MSCT薄层多时相扫描作为肝癌诊断常规检测方法, 具有很大的临床实用价值, 与国内文献^[12]报道一致。

外周血中含稳定表达的miRNA, 文献报道显示部分肿瘤相关miRNA在患者血清中出现异常变化, 且其变化情况往往呈现组织特异性, 与肿瘤的发生、发展情况以及患者预后状态

等均密切相关^[13], 有学者推测, miRNA可能是一个肿瘤评估重要指标和治疗重要靶点^[14]。miR-122-5p作为肝脏特异性高表达水平miRNA, 参与调控肝脏细胞发育、细胞分化、细胞代谢, 在肝细胞应激应答中均具有重要价值。肝癌细胞miR-122-5p表达下调, 在疾病的发生与发展中呈现抑癌性质。临床研究证实ADAM-10、Bcl-w、CyclinG1、IgflR、TCF-4、Wnt1和β-catenin等致癌基因是miR-122-5p的下游靶基因^[15-16], 另有研究经人为调高miR-122-5p表达水平, 发现肝癌细胞的生长和转移均受到抑制^[17]。本研究中肝癌患者血清miR-122-5p水平较对照组低, 提示患者miR-122-5p呈现高表达, 且这种异常升高状态可能与肿瘤造成的肝损害相关, 与患者预后关系密切, 与何佳等^[18]在血清miR-122-5p和miR-486-5p在肝癌诊断中的临床应用结果一致。

本研究ROC曲线分析结果显示, 联合血清miR-122-5p与MSCT扫描结果诊断肝癌曲线下AUC值高于两项指标单独用于疾病诊断, 提示联合检查集各项优势提高疾病诊断价值, 与Zhou等^[17]研究结果一致。但目前血清miR-122-5p作为肝癌检测标志物仍处于早期阶段, 尚且存在一些需要解决的关键性问题: (1)血清miR-122-5p检测尚需标准化; (2)作为肝癌血清标志物, miR-122-5p参考值范围还需进一步研究论证; (3)样本量普遍不足, 缺乏长期随访资料。

综上所述, miR122是新发现的肝肿瘤标志物, 其血清表达水平与肝癌的临床病理特征关系密切, 结合MSCT可有效提高肝癌的诊断价值。随着临床上对于癌症发生发展中miRNA作用的进一步研究, 发现血清miRNA表达水平不仅可用于早期肝脏癌变诊断, 同时治疗过程中也可通过肿瘤miRNA调控来有效抑制疾病发展, 其可能成为疾病治疗新途径之一。

参考文献

[1] Nakagawa H, Fujita M, Fujimoto A. Genome sequencing analysis of liver cancer for precision medicine [J]. *Semin Cancer Biol*, 2018, 55: 120-127.
 [2] Baghy K, Tátrai P, Regős E, et al. Proteoglycans in liver cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22 (1): 379-393.

- [3] 李丽芳, 刘桂林, 李丹, 等. 血清HA、AFU、GPC3、DCP水平联合检测在肝癌中的诊断价值[J]. 解放军医药杂志, 2016, 28(6): 70-72.
- [4] 赵文洵, 韩留鑫, 夏加伟, 等. 血清miR-26a、miR-122、AFP联合检测对肝癌的诊断效能[J]. 山东医药, 2018, 58(7): 73-75.
- [5] 姜林, 张依娜, 付君. 多项肿瘤标志物联合应用对肝癌的诊断价值[J]. 癌症进展, 2018, 16(2): 199-201, 238.
- [6] 陈倩倩, 陈文美. 血清肿瘤标志物联合检测对早期原发性肝癌诊断价值[J]. 齐鲁医学杂志, 2016, 32(4): 398-400.
- [7] Fu J, Wang H. Precision Diagnosis and Treatment of liver cancer in China[J]. Cancer Lett, 2017, 412: 283-288.
- [8] 叶芳, 计海芬, 罗锐, 等. 血清标记物联合检测对肝癌的临床诊断价值[J]. 临床输血与检验, 2016, 18(1): 32-34.
- [9] 罗一富. 多种血清肿瘤标志物联合诊断原发性与转移性肝癌的应用价值[J]. 实用医院临床杂志, 2018, 15(4): 152-155.
- [10] 李强, 赖少侣, 张卫, 等. MSCT肝包膜侵犯征象对肝癌微血管侵犯诊断价值研究[J]. 临床放射学杂志, 2017, 36(6): 838-840.
- [11] 张轩斌, 金博, 彭飞, 等. MSCT下病灶内支气管动脉形态特征对肺部良恶性疾病的诊断价值研究[J]. 癌症进展, 2017, 15(11): 1293-1295.
- [12] 朱健, 曹治平, 唐芳芳. MSCT三期增强扫描对小肝癌的临床诊断价值[J]. 海南医学, 2017, 28(2): 257-259.
- [13] Jiang M, Ma W, Gao Y, et al. IL-22-induced miR-122-5p promotes keratinocyte proliferation by targeting Sprouty2[J]. Experimental Dermatol, 2017, 26(4): 1155-1167.
- [14] Uen Y H, Wang J W, Wang C C, et al. Mining of potential microRNAs with clinical correlation-regulation of syndecan-1 expression by miR-122-5p altered mobility of breast cancer cells and possible correlation with liver injury[J]. Oncotarget, 2018, 9(46): 28165-28175.
- [15] Xu X, Gao F, Wang J, et al. MiR-122-5p inhibits cell migration and invasion in gastric cancer by down-regulating *DUSP4* [J]. Cancer Biol Therapy, 2018, 19(5): 427-435.
- [16] Heinemann F G, Tolkach Y, Deng M, et al. Serum miR-122-5p and miR-206 expression: non-invasive prognostic biomarkers for renal cell carcinoma [J]. Clin Epigenet, 2018, 10(1): 11.
- [17] Zhou Y, Meng X, Chen S, et al. IMP1 regulates UCA1-mediated cell invasion through facilitating UCA1 decay and decreasing the sponge effect of UCA1 for miR-122-5p [J]. Breast Cancer Res, 2018, 20(1): 32.
- [18] 何佳, 肖斌, 杭建峰, 等. 血清miR-122-5p和miR-486-5p在肝癌诊断中的临床应用[J]. 中华检验医学杂志, 2018, 41(1): 41-46.

(收稿日期: 2019-06-05)