

论 著

MR扩散加权成像联合血清IP-10、GPC3检测在原发性肝癌诊断中的临床价值*

李 恒^{1,*} 袁俊建² 许艳东³
郭庆金⁴ 李国策⁵ 柴 伟²
张执全² 刘汝海²

- 1.沧州市中心医院普外科 (河北 沧州 061000)
- 2.沧州市中心医院肝胆胰外一科 (河北 沧州 061000)
- 3.任丘市第二人民医院 (河北 沧州 062550)
- 4.沧州市中心医院结直肠外科 (河北 沧州 061000)
- 5.沧州市中心医院核磁室 (河北 沧州 061000)

【摘要】目的 探讨MR扩散加权成像联合血清干扰素 γ 诱导蛋白10(IP-10)、磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3(GPC3)检测在原发性肝癌诊断中的临床价值。方法 选取本院2020年5月至2022年5月期间收治的102例疑似原发性肝癌患者,经病理诊断结果显示,有85例患者确诊为原发性肝癌,将其纳入实验组。另选取同期84例肝硬化患者为对照组。酶联免疫吸附(ELISA)法检测各组血清IP-10、GPC3水平。ROC曲线分析血清IP-10、GPC3水平对原发性肝癌的诊断价值。采用四格表分析MR扩散加权成像联合血清IP-10、GPC3检测对原发性肝癌的诊断效能。结果 与对照组相比,实验组血清IP-10和GPC3表达水平均升高,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。经病理诊断结果显示,85例患者确诊为原发性肝癌。MR扩散加权成像诊断结果显示,有71例患者诊断为阳性,其灵敏度为80.00%(68/85),特异度为82.35%(14/17),准确度为80.39%(82/102)。MR扩散加权成像联合血清IP-10、GPC3诊断原发性肝癌的灵敏度、准确度均最高,三者联合的灵敏度82/85(96.47%)显著高于MR扩散加权成像80.00%(68/85)、GPC3单独诊断87.06%(74/85)($P<0.05$),三者联合的准确度93.14(95/102)显著高于MR扩散加权成像80.39%(82/102)($P<0.05$)。结论 原发性肝癌患者血清中IP-10、GPC3表达水平升高,IP-10、GPC3对原发性肝癌有一定诊断价值,联合MR扩散加权成像可明显提高原发性肝癌诊断的灵敏度和准确度。

【关键词】原发性肝癌; MR扩散加权成像; 干扰素 γ 诱导蛋白10; 磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3; 诊断价值

【中图分类号】R575

【文献标识码】A

【基金项目】河北省医学科学研究课题计划项目 (No.20211343)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2023.07.040

Clinical Value of MR Diffusion-weighted Imaging Combined with Serum IP-10 and GPC3 Detection in the Diagnosis of Primary Liver Cancer*

LI Heng^{1,*}, YUAN Jun-jian², XU Yan-dong³, GUO Qing-jin⁴, LI Guo-ce⁵, CHAI Wei², ZHANG Zhi-quan², LIU Ru-hai².

- 1.General Surgery Department of Cangzhou Heping Hospital, Cangzhou 061000, Hebei Province, China
- 2.The First Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou 061000, Hebei Province, China
- 3.The Second People's Hospital of Renqiu City, Cangzhou 062550, Hebei Province, China
- 4.Colorectal Surgery Department of Cangzhou Central Hospital, Cangzhou 061000, Hebei Province, China
- 5.Nuclear magnetic resonance room of Cangzhou Central Hospital, Cangzhou 061000, Hebei Province, China

ABSTRACT

Objective To investigate the clinical value of MR diffusion-weighted imaging combined with detection of serum interferon γ -inducible protein 10 (IP-10) and glypican-3 (GPC3) in the diagnosis of primary liver cancer. **Methods** A total of 102 patients with suspected primary liver cancer who were admitted to our hospital from May 2020 to May 2022 were selected. The pathological diagnosis showed that 85 patients were diagnosed with primary liver cancer and included in the experimental group. Another 84 patients with liver cirrhosis were selected as the control group. Serum IP-10 and GPC3 levels in each group were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). ROC curve was used to analyze the diagnostic value of serum IP-10 and GPC3 levels in the diagnosis of primary liver cancer. The four-table table was used to analyze the diagnostic efficacy of MR diffusion-weighted imaging combined with serum IP-10 and GPC3 detection for primary liver cancer. **Results** Compared with the control group, the expression levels of serum IP-10 and GPC3 in the experimental group were increased ($P<0.05$). The pathological diagnosis showed that 85 patients were diagnosed with primary liver cancer. The diagnostic results of MR diffusion-weighted imaging showed that 71 patients were diagnosed as positive, with a sensitivity of 80.00% (68/85), a specificity of 82.35% (14/17), and an accuracy of 80.39% (82/102). MR diffusion-weighted imaging combined with serum IP-10 and GPC3 had the highest sensitivity and accuracy in diagnosing primary liver cancer, the sensitivity of the three combination was 82/85 (96.47%), which was greatly higher than 80.00% (68/85) of MR diffusion-weighted imaging, and 87.06% (74/85) of GPC3 ($P<0.05$), the combined accuracy of the three combination, 93.14 (95/102), was greatly higher than 80.39% (82/102) of MR diffusion-weighted imaging ($P<0.05$). **Conclusion** The expression levels of IP-10 and GPC3 in serum of patients with primary liver cancer are increased. IP-10 and GPC3 have certain diagnostic value for primary liver cancer. Combining MR diffusion-weighted imaging can greatly improve the sensitivity and accuracy of the diagnosis of primary liver cancer.

Keywords: Primary Liver Cancer; MR Diffusion-Weighted Imaging; Interferon Gamma-Inducible Protein 10; Glypican-3; Diagnostic Value

原发性肝癌由肝细胞癌、胆管癌和混合癌组成,原发性肝癌是2020年全球第六大最常诊断的癌症,也是全球癌症死亡的第三大原因,每年约有90.6万例新发病例和83万例死亡病例^[1]。因此,早期诊断对患者的临床治疗效果和预后具有重要意义。磁共振成像由于其高对比度分辨率,缺乏电离辐射以及执行功能性成像序列的可能性,在肝病患者的评估中发挥着越来越重要的作用^[2]。磁共振成像被公认为检测肝转移的最敏感方法之一,扩散加权成像的出现进一步提高了磁共振成像的敏感性^[2]。趋化因子在肿瘤微环境中大量存在,对肿瘤细胞增殖、血管生成、肿瘤基质组成和肿瘤相关免疫反应等癌症标志起关键作用^[3]。干扰素 γ 诱导蛋白10(IP-10)或趋化因子10(CXCL10)是一种小的(8.7 kDa)促炎趋化因子,属于CXC趋化因子家族,它在各种炎症性疾病中高度表达,也是一种致癌趋化因子^[4]。IP-10也被认为是肝脏炎症的潜在特异性和敏感性指标^[5]。磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3(GPC3)是一种膜相关的蛋白聚糖,在肝细胞癌中特异性上调,在正常肝脏组织中表达很少或没有,使其成为肝细胞癌的完美诊断和治疗靶点^[6]。因此,本文通过MR扩散加权成像联合血清IP-10、GPC3检测评估对原发性肝癌的临床诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院2020年5月至2022年5月期间收治的102例疑似原发性肝癌患者。经病理诊断结果显示,有85例患者确诊为原发性肝癌,将其纳入实验组。另选取同期84例肝硬化患者为对照组。其中实验组患者年龄40~76岁,平均(61.50 $\pm$ 8.55)岁;男

【第一作者】李 恒,男,主治医师,主要研究方向:普通外科学。E-mail: liheng2022lh@163.com

【通讯作者】李 恒

61例，女41例。对照组年龄39~74岁，平均(60.25±8.48)岁；男54例，女30例。年龄、性别比较，均无显著性差异(P>0.05)。

纳入标准：患者符合原发性肝癌诊断标准^[7]；均经病理学诊断；均经MR扩散加权成像检查；未接受放化疗等治疗。排除标准：合并其他部位恶性肿瘤；合并严重肝、肾功能衰竭；合并有精神疾病、心血管疾病患者。本研究获得本院伦理委员会批准，患者及家属签署知情同意书。

1.2 试剂与仪器 人IP-10酶联免疫吸附测定(ELISA)法试剂盒(批号：wksubio)购买于上海瓦兰生物科技有限公司；人GPC3 ELISA试剂盒(批号：CSB-E11333h)购买于上海高创化学科技有限公司；酶标仪(型号：Varioskan LUX)购买于赛默飞有限公司；3.0T核磁共振成像仪(型号：MAGNETOM Skyra)购自西门子股份公司。

1.3 方法

1.3.1 血清IP-10、GPC3水平检测 采集所有患者入院24 h内清晨空腹外周静脉血5mL，室温下静置30 min，5000 r/min离心8 min，留取上清液，于-80℃冰箱中保存，待检。采用ELISA法检测血清IP-10、GPC3的水平，严格按照试剂盒说明书进行。

1.3.2 MR扩散加权成像检查 采用西门子3.0T核磁共振成像仪对患者进行扩散加权成像检查，扫描序列包括T₂WI，T₁WI，冠状位T₂WI等常规轴位。扩散加权成像序列扫描采用呼吸触发单次激发回波平面成像，相关参数：扩散系数b值设定0和800 s/mm²，扫描层厚8 mm，层间距1 mm，层数30，TR/TE为2800 ms/86 ms，矩阵尺寸128 × 128。图像数据分析由我院2名经验丰富的影像科医师以双盲法进行，意见一致。以病理学检查结果为金标准。

1.4 统计学分析 采用SPSS 25.0分析本研究数据。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示，两组间比较采用t检验；计数资料以百分率表示，采用 χ^2 检验；ROC曲线分析血清IP-10、GPC3水平对原发性肝癌的诊断价值；以四格表分析MR扩散加权成像联合血清IP-10、GPC3检测对原发性肝癌的诊断效能。P<0.05表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 实验组和对照组血清IP-10、GPC3水平比较 实验组血清IP-10以及GPC3水平高于对照组，差异均具有统计学意义(P<0.05)。见表1。

2.2 血清IP-10、GPC3对原发性肝癌的诊断价值分析 ROC曲线显示，血清IP-10、GPC3水平诊断原发性肝癌的曲线下面积(area under curve, AUC)分别为0.915(95%CI:0.870~0.960)，0.929(0.894~0.964)，显著低于两者联合的AUC为0.980(95%CI:0.964~0.996)。血清IP-10、GPC3诊断原发性肝癌的截断值为78.335 pg/mL，114.392 ng/L，其灵敏度分别为94.12%、87.06%，特异度分别为76.47%，88.24%。见图1。

2.3 MR扩散加权成像联合血清IP-10、GPC3检测对原发性肝癌的诊断价值 依据血清IP-10、GPC3截断值，定义IP-10>78.335 pg/mL，GPC3>114.392 ng/L为原发性肝癌阳性阈值；MR扩散加权成像、IP-10、GPC3三项指标其中一项为阳性即联合检测为阳性，三项均为阴性则联合检测为阴性。以病理学检查结果为金标准，评估MR扩散加权成像联合血清IP-10、GPC3检测对原发性肝癌的诊断价值。MR扩散加权成像联合血清IP-10、GPC3诊断原发性肝癌的灵敏度、准确度均最高，三者联合的灵敏度显著高于MR扩散加权成像、GPC3单独诊断(P<0.05)，三者联合的准确度显著高于MR扩散加权成像(P<0.05)。见表2、表3。

表1 实验组和对照组血清IP-10、GPC3水平比较

组别	例数(n)	IP-10(pg/mL)	GPC3(ng/L)
实验组	85	151.46±48.78	142.56±38.46
对照组	84	53.48±16.95	70.48±20.08
t	-	17.400	15.245
P	-	0.000	0.000

表2 MR扩散加权成像联合血清IP-10、GPC3检测对原发性肝癌的诊断结果(例)

金标准	MR扩散加权成像		IP-10		GPC3		MR扩散加权成像+IP-10+GPC3		合计
	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性	
阳性	68	17	80	5	74	11	82	3	85
阴性	3	14	4	13	2	15	4	13	17

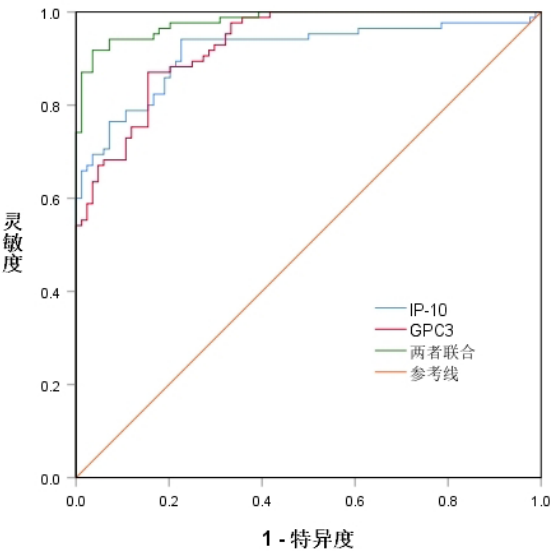


图1 血清IP-10、GPC3对原发性肝癌的诊断的ROC曲线

表3 MR扩散加权成像联合血清IP-10、GPC3检测对原发性肝癌的诊断效能比较(%)

诊断方法	灵敏度	特异度	准确度
MR扩散加权成像	80.00	82.35	80.39
IP-10	94.12	76.47	91.18
GPC3	87.06	88.24	87.25
IP-10+GPC3	87.10	92.90	-
MR扩散加权成像+IP-10+GPC3	96.47 ^a	76.47	93.14 ^a

注：与MR扩散加权成像相比，^aP<0.05；与IP-10相比，^bP<0.05；与GPC3相比，^cP<0.05。

3 讨论

原发性肝癌是世界上最致命的恶性肿瘤之一。由于其发病的隐匿性以及缺乏有效的诊断标志物 and 治疗方法，使原发性肝癌的结局极差，5年平均生存率极低。原发性肝癌主要是指起源于恶性肝细胞肿瘤和前体的恶性肿瘤，如肝细胞癌，其占原发性肝癌的大多数^[8]。由于早期缺乏特异性症状和诊断标志物^[9-10]，所以，迫切需要寻找原发性肝癌的新型诊断标志物 and 治疗策略来改善原发性肝癌患者的生命质量。

磁共振成像是临床实践中一种成熟的肝脏成像方式，具有较高的软组织对比度和缺乏电离辐射暴露的优点。通过多参数功能，如T1加权，T2加权和扩散加权采集，与其他成像方式(如超声和计算机断层扫描)相比，磁共振成像可以为放射科医生提供更全面的肝脏特征评估^[11]。扩散加权成像是一种核磁共振方法，也可用于检测腹部炎症以及肿瘤性疾病^[12-13]。扩散加权成像是一种独特的功能成像技术，可以根据人体组织中水分子的随机运动提供定性和定量信息，根据扩散加权成像数据计算的表观扩散系数数值反映了肿瘤微环境，并有可能预测肿瘤组织病理学^[14]。目前研究显示，MR扩散加权成像在肝癌的诊断中也具有重要意义。Kim等人^[15]的研究证实，MR扩散加权成像有助于区分肝硬化患者的非典型结节和小肝细胞癌。王怡琳等^[16]研究显示MR扩散加权成像在肝硬化并发肝癌中具有较高的诊断价值，但是仍然不能作为金标准进行判断。本研究MR扩散加权成像诊断结果显示，有71例患者诊断为阳性，其灵敏度为80.00%(68/85)，特异度为82.35%(14/17)，准确度为80.39%(82/102)，但是低于三者联合，表明MR扩散加权成像对原发性肝癌具有一定的诊断价值。IP-10是一种CXC趋化因子，通过识别其独特的CXCR3受体，然后诱导这些细胞启动抗病毒免疫，触发组织病理学炎症等功能，在化疗吸引活化的T淋巴细胞，单核细胞，自然杀伤细胞和树突状细胞方面起关键作用^[17]。IP-10表达水平的改变与炎症性疾病有关，包括传染病，免疫功能障碍和肿瘤发展。IP-10是一种多效性分子，能够发挥有效的生物学功能，包括促进CXCR3阳性细胞的趋化活性，调节细胞生长和增殖以及感染性和炎症性疾病、癌症中的血管生成^[18]。刘娜等人^[19]研究显示在肝细胞肝癌患者血清中IP-10的表达水平显著升高。李玮等人^[20]也研究发现IP-10在原发性肝癌中的表达升高，能够促进原发性肝癌的发生发展。本文研究结果显示，实验组血清IP-10表达水平显著高于正常组，表明IP-10能够促进肿瘤的发生发展，与上述结果一致。

GPC3是一种属于硫酸乙酰肝素家族的细胞表面蛋白(60 kDa)，其基因位于染色体Xq26，其通过磷脂酰肌醇锚定在细胞膜表面，与多种肿瘤的发生发展密切相关，对肿瘤细胞的增殖、凋亡及侵袭转移有着重要的调控作用^[21]。GPC3首先被确定为原发性肝癌的潜在生物标志物^[22]，因为与健康供体和良性肝肿瘤患者相比，其在肝癌患者血清中的水平显著增加。Wang等人^[23]也证明GPC3水平较高的肝癌患者表现出较差的分化和较高的增殖水平。本文研究结果显示，实验组血清GPC3表达水平显著高于正常组，提示GPC3可能参与原发性肝癌的发生发展，与上述结果一致。

目前，研究显示MR扩散加权成像联合血清标志物检测能大大的提高其诊断效果^[24]。因此，通过四格表分析MR扩散加权成像联合血清IP-10、GPC3检测对原发性肝癌的诊断价值表明，三者联合的灵敏度、准确度均最高，表明三者联合对原发性肝癌的诊断价值最高。

综上所述，MR扩散加权成像联合血清IP-10、GPC3检测对原发性肝癌具有较高的诊断价值，可为临床早期诊断提供一定参考。

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71 (3): 209-249.
- [2] 王琦, 翟琪琪, 徐珂. CT和MRI对原发性肝癌TACE术后残留及新发病灶的诊断价值 [J]. 中国CT和MRI杂志, 2023, 21 (6): 107-109.
- [3] Brandt E F, Baues M, Wirtz TH, et al. Chemokine CXCL10 Modulates the Tumor Microenvironment of Fibrosis-Associated Hepatocellular Carcinoma [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23 (15): 8112.
- [4] Kochumon S, Al-Sayyar A, Jacob T, et al. TNF- α Increases IP-10 Expression in MCF-7 Breast Cancer Cells via Activation of the JNK/c-Jun Pathways [J]. Biomolecules, 2021, 11 (9): 1355.
- [5] Wang Y, Hu Y, Zhang X, et al. IP-10 Interferes With the Antiviral Response of Direct-Acting Antiviral Agents for Hepatitis C Virus Infection [J]. Front Public Health, 2022, 10: 911551.
- [6] Zheng X, Liu X, Lei Y, et al. Glypican-3: A Novel and Promising Target for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma [J]. Front Oncol, 2022, 12: 824208.
- [7] 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.
- [8] Qu D, Wang Y, Xia Q, et al. Intratumoral Microbiome of Human Primary Liver Cancer [J]. Hepatol Commun, 2022, 6 (7): 1741-1752.
- [9] Dawkins J, Webster R M. The hepatocellular carcinoma market [J]. Nat Rev Drug Discov, 2019, 18 (1): 13-14.
- [10] 田宇, 杨敏, 马璇, 等. 三期动态增强MSCT联合血清AFP、TSGF及AFP-L3检测对原发性肝癌的诊断价值 [J]. 中国CT和MRI杂志, 2022, 20 (10): 77-78.
- [11] Li J, Ma C, Chen Y, et al. The Feasibility of a Fast Liver MRI Protocol for Lesion Detection of Adults at 3.0-T [J]. Front Oncol, 2021, 11: 586343.
- [12] Jiang T, Xu J H, Zou Y, et al. Diffusion-weighted imaging (DWI) of hepatocellular carcinomas: a retrospective analysis of the correlation between qualitative and quantitative DWI and tumour grade [J]. Clin Radiol, 2017, 72 (6): 465-472.
- [13] 刘晓艳. 扩散加权成像和MRS对病毒性脑炎和脑低级别胶质瘤的鉴别诊断分析 [J]. 罕少疾病杂志, 2023, 30 (1): 17-18.
- [14] Chuang Y H, Ou H Y, Yu C Y, et al. Diffusion-weighted imaging for identifying patients at high risk of tumor recurrence following liver transplantation [J]. Cancer Imaging, 2019, 19 (1): 74.
- [15] Kim S S, Kim S H, Song K D, et al. Value of gadoteric acid-enhanced MRI and diffusion-weighted imaging in the differentiation of hypervascular hyperplastic nodule from small (<3 cm) hypervascular hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic liver cirrhosis: A retrospective case-control study [J]. J Magn Reson Imaging, 2020, 51 (1): 70-80.
- [16] 王怡琳, 张海涛, 韦敏. 原发性肝癌假包膜影像表现与病理分级的对照研究 [J]. 罕少疾病杂志, 2021, 28 (2): 65-67.
- [17] Zhang C X, Cai L, Shao K, et al. Serum IP-10 is useful for identifying renal and overall disease activity in pediatric systemic lupus erythematosus [J]. Pediatr Nephrol, 2018, 33 (5): 837-845.
- [18] Mirzaei H, Salehi H, Oskuee R K, et al. The therapeutic potential of human adipose-derived mesenchymal stem cells producing CXCL10 in a mouse melanoma lung metastasis model. Cancer Lett, 2018, 419: 30-39.
- [19] 刘娜, 张长庚, 李伟, 等. 趋化因子 γ 干扰素诱导蛋白-10和巨噬细胞炎症蛋白-3a在肝癌患者外周血中的表达及诊断价值 [J]. 实用医学杂志, 2019, 35 (16): 2641-2644.
- [20] 李玮, 谢友利, 刘雅娟, 等. 血清IL-17A与干扰素 γ 诱导蛋白10在原发性肝癌中的表达及临床意义 [J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29 (18): 3228-3232.
- [21] 叶焰琦, 李琼, 单建贞, 等. GPC3在肝癌诊治中的研究进展 [J]. 中国肿瘤临床, 2020, 47 (24): 1270-1275.
- [22] 腾桥, 夏丽洁, 张富春. GPC3基因的结构与功能生物信息学预测 [J]. 基因组学与应用生物学, 2018, 37 (3): 6.
- [23] Wang S, Chen N, Chen Y, et al. Elevated GPC3 level promotes cell proliferation in liver cancer [J]. Oncol Lett, 2018, 16 (1): 970-976.
- [24] 齐杰, 高战强, 刘树昌, 等. 磁共振扩散加权成像联合血清肿瘤标志物对诊断早期原发性肝癌价值分析 [J]. 临床军医杂志, 2018, 46 (9): 1057-1058.

(收稿日期: 2022-10-25)

(校对编辑: 朱丹丹)