

论 著

双能CT扫描联合血清HMGA2和STAT3检测对早期原发性肝癌患者的诊断价值分析*

金长海^{1,*} 王 芳² 李艳红³李保卫² 杨小英⁴ 李志加⁵贺晓磊⁵ 张 辉²

1.邯郸市第一医院放射科(河北 邯郸 056001)

2.河北工程大学附属医院医学影像科

(河北 邯郸 056001)

3.邯郸市中医院CT室(河北 邯郸 056000)

4.邯郸市第三医院CT室(河北 邯郸 056001)

5.河北工程大学附属医院肿瘤一科

(河北 邯郸 056001)

【摘要】目的 探讨双能CT扫描联合血清高迁移率族蛋白A2(HMGA2)、信号转导和转录激活因子3(STAT3)检测对早期原发性肝癌患者的诊断价值。**方法** 选取2019年4月~2022年4月在我院诊治的早期原发性肝癌患者95例为研究组,另外随机选取本院行上腹部CT平扫及增强扫描,但临床诊断无肝、脾脏等相关疾病的65例体检者作为对照组。对早期原发性肝癌患者进行双能CT扫描检查,采用酶联免疫吸附法检测血清中HMGA2、STAT3的表达水平;受试者工作特征曲线(ROC)分析血清HMGA2、STAT3对早期原发性肝癌的诊断价值,评价双能CT扫描联合血清HMGA2、STAT3对早期原发性肝癌的诊断效能。**结果** 双能CT扫描检查结果显示,早期原发性肝癌患者87例、非肝癌者73例,双能CT扫描诊断早期原发性肝癌的灵敏度为76.84%(73/95),特异度为78.46%(51/65),准确度为77.50%(124/160)。与对照组相比,早期原发性肝癌患者血清HMGA2、STAT3表达水平显著增高,差异有统计学意义($P<0.05$)。血清HMGA2诊断早期原发性肝癌的曲线下面积为0.924(95%CI: 0.871~0.960),灵敏度为85.26%,特异度为90.77%,最佳截断值为48.75mg/L;血清STAT3诊断早期原发性肝癌的曲线下面积为0.843(95%CI: 0.777~0.896),灵敏度为84.21%,特异度为69.23%,最佳截断值为0.99 mg/L。双能CT扫描联合血清HMGA2、STAT3诊断早期原发性肝癌的灵敏度为88.42%、特异度为89.23%,准确度为88.75%。**结论** 早期原发性肝癌患者血清HMGA2和STAT3表达水平显著升高,双能CT扫描联合血清HMGA2、STAT3在诊断早期原发性肝癌中的诊断效能较高,临床应用价值较大。

【关键词】 早期原发性肝癌; 双能CT扫描; 高迁移率族蛋白A2; 信号转导和转录激活因子3; 临床诊断

【中图分类号】R735.7

【文献标识码】A

【基金项目】河北省卫生健康委员会资助项目(20220669)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2023.10.038

Diagnostic Value of Dual Energy CT Scanning Combined with Serum HMGA2 and STAT3 in Patients with Early Primary Liver Cancer*

JIN Chang-hai^{1,*}, WANG Fang², LI Yan-hong³, LI BAO-wei², YANG Xiao-ying⁴, LI Zhi-jia⁵, HE Xiao-lei⁵, ZHANG Hui².

1.Radiology Department of Handan First Hospital, Handan 056001, Hebei Province, China

2.Medical Imaging Department of Hebei Engineering University Affiliated Hospital, Handan 056001, Hebei Province, China

3.CT Room of Handan Traditional Chinese Medicine Hospital, Handan 056000, Hebei Province, China

4.CT Room of the Third Hospital of Handan City, Handan 056001, Hebei Province, China

5.Department of Oncology, Affiliated Hospital of Hebei University of Engineering, Handan 056001, Hebei Province, China

ABSTRACT

Objective To investigate the diagnostic value of dual energy CT scanning combined with detection of serum high mobility group A2 (HMGA2), signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) in patients with early primary liver cancer. **Methods** From April 2019 to April 2022, 95 patients with early primary liver cancer diagnosed and treated in our hospital were selected as the study group, in addition, 65 physical examiners who had undergone plain and enhanced CT scans of upper abdomen in our hospital but had no clinical diagnosis of liver, spleen and other related diseases were randomly selected as the control group. Dual energy CT scanning was performed in patients with early primary liver cancer, and the expression levels of HMGA2 and STAT3 in serum were detected by enzyme-linked immunosorbent assay; ROC was applied to analyze the diagnostic value of serum HMGA2 and STAT3 in early primary liver cancer, and the diagnostic efficacy of dual energy CT scanning combined with serum HMGA2 and STAT3 for early primary liver cancer was evaluated. **Results** The results of dual energy CT scanning showed that 87 patients with early primary liver cancer and 73 patients without liver cancer, the sensitivity, specificity and accuracy of dual energy CT in the diagnosis of early primary liver cancer were 76.84% (73/95), 78.46% (51/65) and 77.50% (124/160), respectively. Compared with the control group, the expression levels of HMGA2 and STAT3 in serum of patients with early primary liver cancer were obviously higher ($P<0.05$). The area under the curve of serum HMGA2 in the diagnosis of early primary liver cancer was 0.924 (95% CI: 0.871-0.960), the sensitivity was 85.26%, the specificity was 90.77%, and the optimal cut-off value was 48.75mg/L; the area under the curve of serum STAT3 in the diagnosis of early primary liver cancer was 0.843 (95% CI: 0.777-0.896), the sensitivity was 84.21%, the specificity was 69.23%, and the optimal cut-off value was 0.99mg/L. The sensitivity, specificity and accuracy of dual energy CT scanning combined with serum HMGA2 and STAT3 in the diagnosis of early primary liver cancer were 88.42%, 89.23% and 88.75% respectively. **Conclusion** The expression levels of serum HMGA2 and STAT3 in patients with early primary liver cancer are obviously increased. Dual energy CT scanning combined with serum HMGA2 and STAT3 has higher diagnostic efficacy in early primary liver cancer, and is of great clinical value.

Keywords: Early Primary Liver Cancer; Dual Energy CT Scanning; High Mobility Group A2; Signal Transducer and Activator of Transcription 3; Clinical Diagnosis

肝细胞癌是我国临床上常见的一类恶性肿瘤,分为原发性肝癌和继发性肝癌两种^[1]。新的癌症调查显示,肝癌是全球第五大常见癌症,也是癌症导致死亡的第三大原因^[2]。由于发病隐匿、病情复杂,尽管在疾病的诊断和治疗方面取得了很大的突破,但肝癌患者的预后仍然很差,肝癌的发生率和致死率逐年攀升^[3]。原发性肝癌预后极差,死亡率居恶性肿瘤第三位,如果不及时治疗,患者的生存时间一般在三个月左右,肝癌的症状一旦出现,往往已经到了晚期。因此,早期诊断和及时治疗是延长患者生存时间的关键^[4]。近年来,成像技术不断发展,影像学在原发性肝癌的诊治和复查中发挥着重要作用。高迁移率族蛋白A2(High mobility group protine A2, HMGA2)几乎在所有人类恶性肿瘤中表达,它通过调控细胞周期和抑制细胞凋亡,促进癌细胞增殖^[5]。正常细胞中,信号转导和转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)的瞬时激活(主要通过磷酸化)将转录信号从质膜上的细胞因子和生长因子受体传递到细胞核^[6]。相比之下,STAT3在大多数人类癌症中变得过度活化,并且通常与不良临床预后有关^[7]。但双能CT扫描联合血清HMGA2、STAT3对早期原发性肝癌的诊断尚未见报道,因此本研究采用双能CT扫描联合血清HMGA2、STAT3检测,探讨三者联合对早期原发性肝癌的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2019年4月至2022年4月在我院诊治的早期原发性肝癌患者95

【第一作者】金长海,男,主治医师,主要研究方向:医学影像。E-mail: jingchanghaoi@163.com

【通讯作者】金长海

例为研究组，患者中男51例，女44例，年龄41~77岁，平均(62.65±7.27)岁。收集整理肝癌患者年龄、性别、肿瘤直径、TNM分期、是否肝硬化、浸润深度、分化程度等临床资料。

纳入标准：符合2019版《原发性肝癌诊疗规范》^[8]，即患者均经肝脏超声检查并且血清甲胎蛋白(AFP)≥400μg/L；患者临床资料完整；患者及家属知情并签署同意书。排除标准：其他部位有恶性肿瘤者；肝、肾或其他脏器功能严重损伤者；患者经放、化疗或手术治疗者。该研究获得本院伦理委员会批准。另外随机选取本院行上腹部CT平扫及增强扫描，但临床诊断无肝脏、脾脏等相关疾病的65例体检者作为对照组，其中男35例，女30例，年龄43~76岁，平均(61.49±7.37)岁。研究组与对照组的上述一般资料差异无统计学意义(P>0.05)。

1.2 方法

1.2.1 血清HMGA2和STAT3水平检测 采集所有受试者空腹静脉血样5mL，以3000r/min的转速高速离心10min后取上层血清，转移至干净EP管内，置于-80℃冰箱中保存备用。采用酶联免疫吸附法检测血清中HMGA2和STAT3水平，严格按照试剂盒(武汉伊莱瑞特生物科技公司)说明书操作。

1.2.2 双能CT扫描检查 患者处于仰卧位，常规腹部体位，首先进行定位图像扫描，再进行肝脏扫描(参数设置为螺距0.9，间隔1.2mm，层厚1.5mm，电压120kV，电流230mA)。平扫结束后，通过肘静脉注射300mgI/mL的碘普罗胺100mL，速度3.5mL/s，延迟25s后采集动脉期的图像，70s后采集门静脉期图像，180s后采集延迟期图像。动脉期采取双能量扫描模式，扫描参数设置为：A管电压140kV，电流96mA，FOV 500mm×500mm，B管电压80kV，电流404mA，FOV 260mm×260mm，准直器宽度24×1.2mm，视野260mm，旋转时间0.5s/周，螺距0.9，重组层厚1.5mm，间隔1.2mm，卷积核B31f，融合系数0.3。将动脉期获得数据导入Liver VNC软件生成平扫图像，获得双能碘图，进一步测定碘含量，再将四期扫描数据传送到双能CT扫描后进行分析，获得常规CT图像。由2名以上专业影像学医师讨论判断是否为早期原发性肝癌(阳性)。

表1 双能CT扫描诊断结果(例)

金标准	双能CT扫描		合计
	非肝癌(阴性)	早期原发性肝癌(阳性)	
非肝癌(阴性)	51	14	65
早期原发性肝癌(阳性)	22	73	95
合计	73	87	160

1.2.3 指标观察 ROC曲线分析血清HMGA2、STAT3诊断早期原发性肝癌的价值，以截断值为界，判定是否为早期原发性肝癌(阳性)。双能CT扫描联合血清HMGA2、STAT3诊断早期原发性肝癌时，符合双能CT扫描或血清HMGA2、STAT3诊断早期原发性肝癌的其中一种标准，即判定为早期原发性肝癌。以肝脏超声检查结果联合血清AFP≥400μg/L为金标准，采用四表格法分析双能CT扫描联合血清HMGA2、STAT3诊断早期原发性肝癌的特异度、敏感度和准确度。

1.3 统计学分析 计数资料以n(%)表示，采用χ²检验进行组间计数资料比较；计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示，采用t检验进行组间计量资料比较；ROC曲线分析血清HMGA2、STAT3对早期原发性肝癌的诊断价值。P<0.05表示差异有统计学意义。SPSS 22.0用于统计学分析。

2 结果

2.1 双能CT扫描诊断结果 双能CT扫描检查结果显示，早期原发性肝癌(阳性)患者87例、非肝癌(阴性)者73例，双能CT扫描诊断早期原发性肝癌的灵敏度为76.84%(73/95)，特异度为78.46%(51/65)，准确度为77.50%(124/160)，见表1。

2.2 研究组与对照组血清HMGA2和STAT3表达水平比较 与对照组相比，早期原发性肝癌患者血清HMGA2、STAT3表达水平显著增高，差异有统计学意义(P<0.05)，见表2。

2.3 血清HMGA2和STAT3对早期原发性肝癌的诊断价值 HMGA2诊断早期原发性肝癌的曲线下面积为0.924(95%CI：0.871~0.960)，灵敏度为85.26%，特异度为90.77%，最佳截断值为48.75mg/L；血清STAT3诊断早期原发性肝癌的曲线下面积为0.843(95%CI：0.777~0.896)，灵敏度为84.21%，特异度为69.23%，最佳截断值为0.99mg/L，见图1。

2.4 双能CT扫描、血清HMGA2和STAT3单独及联合诊断早期原发性肝癌的效能分析 双能CT扫描、血清HMGA2和STAT3联合诊断早期原发性肝癌的灵敏度为88.42%、特异度为89.23%，准确度为88.75%，误诊率为10.77%，见表3与表4。

表2 研究组与对照组血清HMGA2和STAT3表达水平比较

组别	例数	HMGA2(mg/L)	STAT3(mg/L)
研究组	95	58.46±12.18	1.24±0.25
对照组	65	37.44±8.27	0.91±0.17
t值	-	12.126	9.272
P值	-	0.000	0.000

表3 双能CT扫描、血清HMGA2和STAT3单独及联合诊断早期原发性肝癌

金标准	例数	双能CT扫描		HMGA2		STAT3		三者联合	
		阴性	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性
阴性	65	51	14	59	6	45	20	58	7
阳性	95	22	73	14	81	15	80	11	84

表4 双能CT扫描、血清HMGA2和STAT3诊断早期原发性肝癌的效能分析

诊断方式	灵敏度	特异度	准确度	误诊率	漏诊率
双能CT扫描	76.84%	78.46%	77.50%	21.54%	23.16%
HMGA2	85.26%	90.77%	87.50%	9.23%	14.74%
STAT3	84.21%	69.23%	78.13%	30.77%	15.79%
联合诊断	88.42%	89.23%	88.75%	10.77%	11.58%

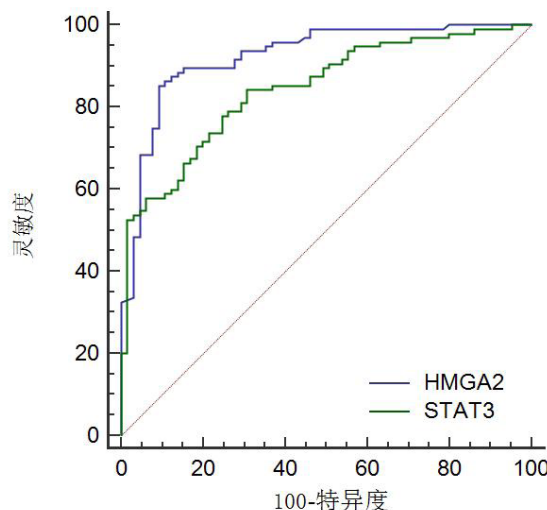


图1 ROC曲线分析血清HMGA2、STAT3对早期原发性肝癌的诊断价值

3 讨论

肝细胞癌=在我国发生率较高，且患者5年的生存率不到20%，居国内恶性肿瘤第二位，严重威胁我国人民生命健康^[9]。肝癌早期临床无明显或特异的症状和体征，大部分患者确诊时，病情已发展到晚期，且肿瘤容易通过淋巴、血液系统转移^[10]。早期治疗以手术为主，晚期治疗以放疗为主^[11]。尽管肝癌的诊断和治疗取得了很大进展，但其预后仍不理想。研究显示，原发性肝癌患者早期诊断，可提高患者的5年生存率，因此，早期诊断是改善原发性肝癌预后的关键^[12]。

超声检查、磁共振成像及X线计算机断层扫描是临床诊断肝细胞癌的主要手段^[13]。CT超声操作简单、检查费用低，但受到检测盲区与操作者的主观经验影响，对早期原发性肝癌的检出率不高，针对没有强化的低密度区诊断存在一定局限，容易出现误诊情况^[14]。相比常规CT，双能CT装备了两套X线球管，在能量成像技术上实现了从传统CT混合能量转变为单能成像提升。双能CT根据被扫描部位对不同能级X线吸收系数的不同，分辨不同组织成分，其中对碘油的识别，消除了碘油与周围组织之间因密度差较大而产生的伪影干扰，增加检出率^[15]。本研究发现双能CT扫描诊断早期原发性肝癌的灵敏度为76.84%，特异度为78.46%，准确度为77.50%，虽然较常规CT的诊断效能有所提高，但仍存在局限性。

HMGA2是一组小的染色质相关蛋白，在聚丙烯酰胺凝胶中表现出快速的电泳迁移率模式。它作为一种结构转录因子，直接与DNA序列结合，从而改变DNA的结构并调节靶基因转录^[16]。HMGA2表现出多种生物学功能，有助于结直肠癌进展，HMGA2水平升高与结直肠癌患者的较差生存率相关^[17]。Wang X等^[18]的体内和体外实验证明癌细胞中HMGA2的过表达通过上调结直肠癌中信号转导和STAT3介导的趋化因子2分泌来促进肿瘤微环境中的巨噬细胞M2募集和极化。高表达的STAT3增强肿瘤细胞的免疫逃逸能力、建立免疫耐受，炎症微环境为肿瘤血管的生成和肿瘤细胞的生长、侵袭和转移提供环境^[19]。本研究发现早期原发性肝癌患者的血清HMGA2、STAT3水平显著高于对照组，提示HMGA2、STAT3参与原发性肝癌的发生。本研究绘制ROC曲线确定血清HMGA2、STAT3诊断早期原发性肝癌的最佳截断值分别为48.75mg/L、0.99mg/L，曲线下面积分别为0.924、0.843，诊断灵敏度分别为85.26%、84.21%，特异度分别为90.77%、69.23%，表明血清HMGA2、STAT3对早期原发性肝癌均有一定诊断价值。双能CT扫描、血清HMGA2和STAT3联合诊断早期原发性肝癌的灵敏度为88.42%、特异度为89.23%，准确度为88.75%，误诊率为10.77%，诊断效能更高，有一定临床应用价值。

综上所述，早期原发性肝癌患者血清HMGA2、STAT3高表达，且双能CT扫描联合血清HMGA2、STAT3对早期原发性肝癌有一定诊断价值，临床应用价值较大。

参考文献

- [1] 陈建平, 张添辉, 杨日辉, 等. 基于Gd-E0B-DTPA增强MRI结合临床特征对肝细胞癌术后早期复发预测价值的研究[J]. 中国CT和MRI杂志, 2023, 21(9): 121-124.
- [2] Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods[J]. Int J Cancer. 2019, 144(8): 1941-1953.
- [3] 张献波, 李坤朋, 李焕. 血清生长分化因子15联合AFP检测对HBV感染相关肝细胞癌诊断的效果观察[J]. 罕少疾病杂志, 2023, 30(5): 57-58.
- [4] 孙文兵, 邢艳琼, 涂蓉, 等. 肝癌细胞外泌体诱导巨噬细胞M2极化后促进肝癌细胞迁移及侵袭[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(12): 1463-1468.
- [5] Mansoori B, Mohammadi A, Ditzel HJ, et al. HMGA2 as a Critical Regulator in Cancer Development[J]. Genes (Basel). 2021, 12(2): 269.
- [6] 毛新志, 童宏方, 戴和平, 等. 内质网应激前列腺癌细胞通过STAT3信号途径促进巨噬细胞M2极化的研究[J]. 医学信息, 2022, 35(3): 74-80+102.
- [7] Johnson DE, O'Keefe RA, Grandis JR. Targeting the IL-6/JAK/STAT3 signalling axis in cancer. Nat Rev Clin Oncol[J]. 2018, 15(4): 234-248.
- [8] 刘文斌, 关卫东. 《原发性肝癌诊疗规范(2019年版)》解读[J]. 肝胆外科杂志, 2020, 28(6): 468-472.
- [9] 刘文浩, 夏军. 肝血管平滑肌脂肪瘤与非肝硬化肝细胞癌: CT/MR鉴别诊断与病理对照研究[J]. 罕少疾病杂志, 2021, 28(5): 59-62.
- [10] Al-Judaibi B, Dokus MK. Surgical resection vs radiofrequency ablation in older adults with early stage hepatocellular carcinoma: Where do we stand[J]. Saudi J Gastroenterol. 2018, 24(6): 309-310.
- [11] 何文广, 郭海坤, 朱晨, 等. 环状RNA-PCAC1在肝癌细胞增殖、侵袭和转移中作用机制研究[J]. 岭南急诊医学杂志, 2022, 27(3): 255-258.
- [12] 王婷, 吴文晓, 马全涛, 等. 肝癌早期诊断标志物的研究进展[J]. 中国药事, 2020, 34(3): 349-356.
- [13] 唐亮. 肝细胞肝癌CT与MR影像学检查的临床诊断价值比较[J]. 中国现代医生, 2022, 60(1): 125-128+197.
- [14] 买志峰, 徐芳芳, 张建进. 双能量CT定量评价肝动脉化疗栓塞术后肝细胞癌的价值[J]. 中国CT和MRI杂志, 2023, 21(8): 108-110.
- [15] 牛根亮, 曹波. 双源CT双能扫描动脉期碘浓度及Overlay值对伴淋巴结转移的胃癌组织学分级鉴别价值[J]. 陕西医学杂志, 2021, 50(8): 954-957+961.
- [16] 杨益, 朱丽芳, 曾庆亮. PRR11、HMGA2、ANXA10对结直肠癌TME术后早期复发的预测效能探讨[J]. 世界华人消化杂志, 2022, 30(6): 260-267.
- [17] Wu J, Wang Y, Xu X, et al. Transcriptional activation of FN1 and IL11 by HMGA2 promotes the malignant behavior of colorectal cancer[J]. Carcinogenesis. 2016, 37(5): 511-521.
- [18] Wang X, Wang J, Zhao J, et al. HMGA2 facilitates colorectal cancer progression via STAT3-mediated tumor-associated macrophage recruitment[J]. Theranostics. 2022, 12(2): 963-975.
- [19] 李魏延, 霍达, 宋诗佳, 等. IL-6/JAK2/STAT3信号通路在肿瘤中的作用[J]. 生命的化学, 2021, 41(3): 535-540.

(收稿日期: 2022-11-16)

(校对编辑: 姚丽娜)