

· 论著 ·

超声多模态检查联合血清Egfl7、VEGF、OPN对肝癌微血管侵犯的诊断价值及预后价值分析

谢永泉*

福建省汀州医院超声科 (福建 汀州 366300)

【摘要】目的 探讨与分析超声多模态检查联合血清表皮生长因子样结构域蛋白7(epidermal growth factor-like domain protein 7, EGFL7)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、骨桥蛋白(osteopontin, OPN)对肝癌微血管侵犯的诊断价值及预后价值。**方法** 2018年2月到2021年5月选择在本院诊治的肝癌患者78例作为研究对象, 所有患者都给予超声多模态检查联合血清Egfl7、VEGF、OPN检测, 同时给予手术病理检查, 判断微血管侵犯状况, 随访患者的预后并进行预测价值分析。**结果** 78例患者中检出微血管侵犯阳性28例, 占比35.9%。阳性组的肝癌血管分级、血管分布与阴性组对比有明显差异($P<0.05$)。阳性组的血清Egfl7、VEGF、OPN含量都明显高于阴性组($P<0.05$)。所有患者随访到2022年10月1日, 平均随访时间 28.47 ± 2.10 个月, 死亡22例, 死亡率为78.6%。多因素Logistic回归分析显示微血管侵犯、血管分级、血管分布与血清Egfl7、VEGF、OPN含量都为影响患者随访死亡的重要因素($P<0.05$)。**结论** 肝癌微血管侵犯患者多表现为超声多模态血管分级程度高与混合血流状况, 伴有血清Egfl7、VEGF、OPN的高表达, 超声与联合血清Egfl7、VEGF、OPN对肝癌微血管侵犯的诊断预后预测都有很好的价值。

【关键词】 肝癌; 微血管侵犯; 表皮生长因子样结构域蛋白7; 血管内皮生长因子; 多模态超声

【中图分类号】 R575

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.4.021

Diagnostic and Prognostic Values of Multimodal Ultrasound Combined with Serum Egfl7, VEGF and OPN in Microvascular Invasion of Hepatocellular Carcinoma

XIE Yong-quan*

Ultrasonic Department of Tingzhou Hospital, Tingzhou 366300, Fujian Province, China

Abstract: Objective To investigate and analysis the diagnostic and prognostic values of multimodal ultrasound combined with serum EGFL7, VEGF, OPN in microvascular invasion of hepatocellular carcinoma. **Methods** From February 2018 to May 2021, 78 cases of patients with hepatocellular carcinoma diagnosed and treated in our hospital were selected as the study subjects. All patients were given ultrasonic multimodal examination combined with serum Egfl7, VEGF and OPN detection. At the same time, surgical and pathological examinations were given to judge the status of microvascular invasion. The prognosis of patients were followed up and predictive value analysis was conducted. **Results** Microvascular invasion were detected in 28 cases of 78 patients (35.9%). There were significant differences compared between the positive group and the negative group in the vascular classification and distribution of hepatocellular carcinoma ($P<0.05$). The levels of serum Egfl7, VEGF and OPN in the positive group were significantly higher than those in the negative group ($P<0.05$). All patients were followed up to October 1, 2022, with an average follow-up time of 28.47 ± 2.10 months, there were 22 patients of died, with the mortality of 78.6%. Multivariate logistic regression analysis showed that microvascular invasion, vascular classification, vascular distribution and serum Egfl7, VEGF, OPN levels were important factors affected followed-up mortality ($P<0.05$). **Conclusion** The patients with microvascular invasion of hepatocellular carcinoma mostly showed high ultrasonic multimodal vascular classification and mixed blood flow, accompanied by high expression of serum Egfl7, VEGF, OPN. Ultrasound and combined serum Egfl7, VEGF, OPN have good value in predicting the diagnosis and prognosis of microvascular invasion of hepatocellular carcinoma.

Keywords: Hepatocellular Carcinoma; Microvascular Invasion; Epidermal Growth Factor Like Domain Protein 7; Vascular Endothelial Growth Factor; Multimodal Ultrasound

肝癌是世界范围内最常见的恶性肿瘤之一, 其中绝大多数为肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC), 我国为肝癌的主要发生国家, 每年发病人数占全球肝癌病人的55.0%, 已经成为一种严重的公共卫生问题^[1-2]。外科手术提高肝癌患者生存率的重要手段, 然而80.0%的肝癌患者在术后5年内可出现复发, 从而影响患者的预后康复^[3]。现代研究显示微血管侵犯(microvascular invasion, MVI)是肝癌术后早期复发的独立危险因素^[4]。超声对肝癌微血管侵犯有重要的预测价值, 特别是当前彩色多普勒超声与超声造影可以敏感地显示病灶内微循环血流灌注, 其检出病灶的形态学征象也与病理特征具有良好的对应关系^[5-6]。表皮生长因子样结构域蛋白7(epidermal growth factor-like domain protein 7, EGFL7)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、骨桥蛋白(osteopontin, OPN)在人类肿瘤中呈高表达, 与肿瘤的浸润、转移密切相关, 是恶性肿瘤的潜在生物标志物, 可影响患者的预后^[7-8]。本文具体探

讨与分析了超声多模态检查联合血清Egfl7、VEGF、OPN对肝癌微血管侵犯的诊断价值及预后价值, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 2018年2月到2021年5月选择在本院诊治的肝癌患者78例作为研究对象, 纳入标准: 符合原发性肝癌的病理诊断标准; 有根治性切除术的治疗指征; 患者及家属知情同意; 临床资料完整; 年龄20-75岁; 本次研究得到了医院伦理委员会的批准, 并遵循其相关章程制度; 具有随访资料。排除标准: 合并其他部位肿瘤者; 检查前与手术前接受其他方法治疗者; 合并高危传染性疾病者; 患者要求退出研究; 检查与手术期间死亡者。

1.2 超声方法 所有患者都给予超声多模态检查, 采用Philips公司的EPIQ7彩超诊断仪, 探头频率C5-1(频率为1MHz-6MHz), 配备有微血流成像软件。二阶灰阶超声观察病灶位置、大小、内部回声、形态、边缘特征等。然后取病灶最大切面, 将探头保持在

【第一作者】谢永泉, 男, 副主任医师, 主要研究方向: 超声方面。E-mail: xieyongquan1970@163.com

【通讯作者】谢永泉

能清晰显示病灶及其周围5 mm肝实质的最佳切面,进行微血流成像检查,分别存储静态图像5秒及动态图像10秒。嘱患者平静呼吸,经肘正中静脉团注造影剂混悬液(SonoVue)0.5mL,超声造影成像参数:机械指数<0.1;动态范围50dB-60 dB,连续观察造影剂在病灶动脉期、门脉期、延迟期的影像学特征。所有超声操作均由具有5年及以上肝脏超声检查经验的超声医师(具有副主任医师及其以上职称)完成。

(1)肝癌血管分级:以Alder-score定量评价方式进行判定,0级:病灶内未发现血流信号;I级:病灶内见1个-2个点状或短细棒状血管;II级:病灶内见3个-4个点状血管;III级:病灶内见≥5个血管。(2)肝癌血管分布:周边血流、中央血流、混合血流等。

1.3 血清Egfl7、VEGF、OPN检查 抽取所有患者的空腹静脉血2mL-3mL,促凝后以2000 rpm/min离心10 min,取上层血清保存于-80.0℃冰箱。样本收集完毕后,采用酶联免疫法检测血清Egfl7、VEGF、OPN含量,检测试剂盒分别购自武汉三鹰、大连TAKARA与上海酶联公司。

1.4 调查内容 所有患者都给予手术病理检查,根据显微镜下是否于癌周微血管腔内观察到癌细胞巢团,将患者分为肝癌微血管侵犯阴性(阴性组,未见癌细胞巢团)和肝癌微血管侵犯阳性(阳性组,见癌细胞巢团)。同时调查所有患者的一般资料,包括性别、年龄、体重指数、病程、AFP水平、child-pugh分级。所有患者

随访至2022年10月1日,调查与记录患者的生存与死亡情况。

1.5 统计方法 采用SPSS 19.00软件,计量数据以($\bar{x} \pm s$)表示,对比为t检验;计数数据以率表示,对比采用 χ^2 分析, $P<0.05$ 有统计学意义,多因素分析采用Logistic回归分析。

2 结果

2.1 肝癌微血管侵犯 78例患者中检出微血管侵犯阳性28例,占比35.9%。

2.2 一般资料对比 阳性组的性别、年龄、体重指数、病程、AFP水平、child-pugh分级等与阴性组对比无明显差异($P>0.05$)。见表1。

2.3 超声特征对比 阳性组的肝癌血管分级、血管分布与阴性组对比有明显差异($P<0.05$)。见表2。

2.4 血清Egfl7、VEGF、OPN含量对比 阳性组的血清Egfl7、VEGF、OPN含量都明显高于阴性组($P<0.05$)。见表3。

2.5 随访预后情况 所有患者随访到2022年10月1日,平均随访时间 28.47 ± 2.10 个月,死亡22例,死亡率为78.6%。

2.6 预测多因素分析 在78例患者中,以随访死亡作为因变量,以微血管侵犯、超声多模态特征与血清Egfl7、VEGF、OPN含量作为自变量,多因素Logistic回归分析显示微血管侵犯、血管分级、血管分布与血清Egfl7、VEGF、OPN含量都为影响患者随访死亡的重要因素($P<0.05$)。见表4。

表1 两组一般资料对比

组别	例数(n)	性别(男/女)	年龄(岁)	体重指数(kg/m ²)	病程(月)	AFP(ng/mL)	child-pugh分级(A级/B级)
阳性组	28	15/13	56.69±3.30	22.18±1.11	3.88±0.14	567.08±23.73	20/8
阴性组	50	26/24	56.98±2.11	22.48±1.09	3.98±0.33	567.98±31.39	35/15
χ^2 或t		0.018	0.473	1.158	1.525	0.132	0.018
P		0.893	0.637	0.250	0.131	0.895	0.893

表2 两组超声特征对比(n)

组别	例数(n)	血管分级				血管分布		
		0级	I级	II级	III级	周边血流	中央血流	混合血流
阳性组	28	0(0.0%)	2(7.1%)	4(14.3%)	22(78.6%)	4(14.3%)	2(7.1%)	22(78.6%)
阴性组	50	1(2.0%)	18(36.0%)	23(46.0%)	8(16.0%)	10(20.0%)	22(44.0%)	18(36.0%)
χ^2		29.875				14.594		
P		<0.001				<0.001		

表3 两组血清Egfl7、VEGF、OPN含量对比(pg/mL)

组别	例数(n)	Egfl7	VEGF	OPN
阳性组	28	24.50±1.11	31.30±1.30	38.09±2.26
阴性组	50	7.94±0.25	11.01±1.58	15.82±2.58
t		101.474	57.824	38.181
P		<0.001	<0.001	<0.001

表4 肝癌患者微血管侵犯、超声多模态特征与血清Egfl7、VEGF、OPN影响预后的多因素分析(n=78)

指标	β	SE	Wald	OR	95%CI	P
微血管侵犯	1.734	0.235	54.446	4.713	3.324-6.014	0.000
血管分级	2.472	0.315	61.585	6.720	5.224-8.342	0.000
血管分布	3.104	0.633	24.046	8.437	5.763-10.791	0.000
Egfl7	2.169	0.489	19.673	5.896	3.194-8.016	0.000
VEGF	1.983	0.361	30.174	5.390	3.113-7.891	0.000
OPN	2.009	0.389	26.672	5.461	2.390-8.517	0.000

3 讨论

肝癌是肿瘤致死的第三原因,其中绝大多数患者伴随有肝硬化病史。肝癌具有致死率高、隐匿性高等特点,如果不及时进行诊治,中位生存时间少于1年。本研究显示78例患者中检出微血管侵犯阳性28例,占比35.9%,表明肝癌患者多伴随有微血管侵犯。肝切除手术仍然是肝癌治疗的手段方法,不过微血管侵犯与肝癌术后复发存在密切相关性,早期检出微血管侵犯对于预测患者预后具有重要价值^[9]。当前微血管侵犯多只能经病理学确诊,但是与肝癌的分化程度、均质程度与有一定的相关性^[10]。现代研究表明可通过宏观影像学来预测肝癌微观病理过程,特别是核磁共振、超声与CT对肝癌微血管侵犯有重要的预测价值,肝癌微血管侵犯的高危影像学征象也包括包膜特征、肿瘤大小等。本研究显示阳性组的肝癌血管分级、血管分布与阴性组对比有明显差异($P<0.05$),表明微血管侵犯的肝癌患者多表现为血管分级程度高与混合血流状况。超声多模态检查具有运动伪像少、空间分辨率高、血流灵敏度高等特征^[11]。微血管侵犯患者多表现为微小门静脉分支的阻塞,可减少局部门静脉供血,动脉从而出现代偿性灌注,使得超声多模态成像中增加血流分级数^[12]。并且超声检查具有多切面成像、无创、实时等特征,可显示最佳切面的病灶信息,可有效反映肝癌血供动态灌注的变化情况,从而提高诊断效果^[13-14]。

手术治疗与肝移植是仅有的可能治愈肝癌的方法,但是术后复发率一直比较高。微血管侵犯是预测肝癌手术切除或移植术后复发的独立危险因素,但是目前只能经病理组织学确诊,为此在术前较准确地预测肝癌的微血管侵犯对改善患者预后具有重要价值^[15]。OPN是一种影响多种生物学功能的糖蛋白,与肝癌的浸润、转移密切相关^[16]。Egfl7、VEGF是正常器官发育期间由生长血管增殖内皮细胞产生的分泌蛋白,可以通过调控内皮细胞粘附和迁移促进新血管的形成,在癌旁组织的血管中均呈高表达^[17]。本研究显示阳性组的血清Egfl7、VEGF、OPN含量都明显高于阴性组($P<0.05$),表明肝癌微血管侵犯患者多伴随有血清Egfl7、VEGF、OPN的高表达。

微血管侵犯是肝癌发生转移的第一步。有研究表明,对肝移植患者的长期预后也有重要影响。特别是当肝癌的病灶直径越大时,微血管数量也相应增加,肿瘤周边肝组织越多,微血管侵犯的可能性也越大^[18]。多模态超声可反映肿瘤内部微环境、肿瘤内部均质性等状况,超声参数结合临床多方面指标进行联合预测,预测肝癌微血管侵犯的准确性可能会进一步提高^[19-20]。Egfl7、VEGF、OPN在血管生成和维持血管完整性中发挥重要的作用,可以促进肿瘤细胞的浸润和转移等,可影响患者的生存质量与预后生存率。本研究所有患者随访到2022年10月1日,平均随访时间 28.47 ± 2.10 个月,死亡22例,死亡率为78.6%;多因素Logistic回归分析显示微血管侵犯、血管分级、血管分布与血清Egfl7、VEGF、OPN含量都为影响患者随访死亡的重要因素($P<0.05$)。本研究由于经费下拨比较少,入组的病例数较少,存在一定的选择偏倚,且为单中心研究,将在后续研究中探讨。

总之,肝癌微血管侵犯患者多表现为超声多模态血管分级程度高与混合血流状况,伴随有血清Egfl7、VEGF、OPN的高表达,超声与联合血清Egfl7、VEGF、OPN对肝癌微血管侵犯的诊断预后预测都有很好的价值。

参考文献

- [1] 金赞,李江涛.肝癌细胞侵犯微血管的临床相关因素及分子标志物的研究进展[J].临床肝胆病杂志,2013,29(7):550-553.
- [2] Hu F,Zhang Y,Li M,et al.Preoperative Prediction of Microvascular Invasion Risk Grades in Hepatocellular Carcinoma Based on Tumor and Peritumor Dual-Region Radiomics Signatures[J].Front Oncol,2022,12(14):853336.
- [3] Wang Y,Luo S,Jin G,et al.Preoperative clinical-radiomics nomogram for microvascular invasion prediction in hepatocellular carcinoma using [Formula: see text]F-FDG PET/CT[J].BMC Med Imaging,2022,22(1):70-76.
- [4] Xu W,Wang Y,Yang Z,et al.New Insights Into a Classification-Based Microvascular Invasion Prediction Model in Hepatocellular Carcinoma: A Multicenter Study[J].Front Oncol,2022,12:796311.
- [5] 陈臻.多模态影像学对肝细胞肝癌微血管侵犯诊断的研究进展[J].放射学实践,2021,36(2):270-274.
- [6] 韩红,丁红,李正标,等.联合微血流成像的超声多模态检查对肝细胞肝癌微血管侵犯的预测研究[J].中国超声医学杂志,2021,37(4):428-431.
- [7] 张小晶,王琳.微血管侵犯在肝癌综合诊断与治疗中的临床意义[J].中华消化外科杂志,2019,18(4):336-341.
- [8] 李自慧,叶甲舟,陈洁,等.解剖性肝切除术对合并微血管侵犯的肝癌患者早期复发的影响[J].中华肝胆外科杂志,2018,24(1):18-22.
- [9] Yao W,Yang S,Ge Y,et al.Computed tomography radiomics-based prediction of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma[J].Front Med (Lausanne),2022,9(16):819670.
- [10] Zhang J,Huang S,Xu Y,et al.Diagnostic accuracy of artificial intelligence based on imaging data for preoperative prediction of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J].Front Oncol,2022,12(9):763842.
- [11] Zheng Z,Guan R,Jianxi W,et al.Microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: a review of its definition,clinical significance, and comprehensive management[J].J Oncol,2022,2(9):9567041.
- [12] 白雪,马作红,郝志强,等.肝细胞癌微血管侵犯相关危险因素[J].临床肝胆病杂志,2019,35(11):2578-2581.
- [13] 匡悦,张锡武.肝癌根治术后行TACE治疗对微血管侵犯患者的生存影响的相关研究[J].解放军预防医学杂志,2019,37(10):42-43.
- [14] Jiang H,Wei J,Fu F,et al.Predicting microvascular invasion in hepatocellular carcinoma:A dual-institution study on gadoxetate disodium-enhanced MRI[J].Liver Int,2022,42(5):1158-1172.
- [15] Shi H,Duan Y,Shi J,et al.Role of preoperative prediction of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma based on the texture of FDG PET image:A comparison of quantitative metabolic parameters and MRI[J].Front Physiol,2022,13(16):928969.
- [16] Sun B Y,Gu P Y,Guan R Y,et al.Deep-learning-based analysis of preoperative MRI predicts microvascular invasion and outcome in hepatocellular carcinoma[J].World J Surg Oncol,2022,20(1):189-192.
- [17] 刘荣军,武峤,张兴茂,等.新微血管侵犯病理分级标准对判断肝癌肝移植术后预后的价值[J].中国普外基础与临床杂志,2021,28(1):53-57.
- [18] 潘玉进,李冬筱,杨久辉,等.外周血循环肿瘤细胞分型检测在肝细胞癌微血管侵犯术前预测中的应用价值[J].中华消化外科杂志,2022,21(2):265-272.
- [19] 李柳军,苏中振.影像组学术前评估肝癌微血管侵犯的研究进展[J].中华超声影像学杂志,2021,30(6):548-552.
- [20] Chen Q,Xiao H,Gu Y,et al.Deep learning for evaluation of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma from tumor areas of histology images[J].Hepatol Int,2022,16(3):590-602.

(收稿日期:2023-02-25)

(校对编辑:孙晓晴)