

论 著

MSCT结合血清CCNA2、AFP检测在肝硬化结节与肝细胞肝癌鉴别诊断中的应用价值研究*

张艳琴¹ 刘 戡² 邓茂松^{2,*}1.北京大望路急诊抢救医院医学影像科
(北京 100122)

2.应急总医院影像科 (北京 100028)

【摘要】目的 探讨多层螺旋计算机断层扫描(MSCT)结合血清细胞周期素A2(CCNA2)、甲胎蛋白(AFP)在肝硬化结节与肝细胞肝癌鉴别诊断中的应用价值。**方法** 选取2019年1月~2022年1月本院收治的经病理证实的104例肝硬化结节与肝细胞肝癌患者,其中肝硬化结节69例,肝细胞肝癌35例,均接受腹部MSCT平扫及增强扫描,检测血清CCNA2和AFP水平。分析肝硬化结节和肝细胞肝癌患者的MSCT影像学特征和肝硬化结节组和肝细胞肝癌组血清CCNA2和AFP水平;绘制受试者操作特征曲线(ROC)分析MSCT结合血清肿瘤标志物鉴别肝硬化结节与肝细胞肝癌的应用价值。**结果** 104例患者经病理检查确诊肝硬化结节组69例、肝细胞肝癌组35例。以病理诊断为“金标准”,MSCT鉴别诊断肝细胞肝癌的敏感度、特异度为77.14%、75.36%(Kappa=0.493);肝细胞肝癌组血清CCNA2和AFP水平显著高于肝硬化结节组($P<0.05$);ROC结果显示,MSCT和血清CCNA2和AFP预测肝细胞肝癌的曲线下面积(AUC)分别为0.886、0.836和0.775,MSCT结合血清CCNA2和AFP预测肝细胞肝癌的AUC为0.902,敏感度为82.86%($P<0.05$)。**结论** MSCT结合血清CCNA2、AFP检测在肝硬化结节和肝细胞肝癌的临床鉴别中具有较好的应用价值。

【关键词】 多层螺旋计算机断层扫描;
血清细胞周期素A2;肝硬化结节;
肝细胞肝癌;鉴别诊断

【中图分类号】R657.3+1

【文献标识码】A

【基金项目】 北京市应急总医院医学发展科研
基金项目(KY202301)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2024.05.036

Application Value of MSCT Combined with Serum CCNA2 and AFP in the Differential Diagnosis of Cirrhosis Nodule and Hepatocellular Carcinoma*

ZHANG Yan-qin¹, LIU Jian², DENG Mao-song^{2,*}.

1.Department of Medical Imaging, Beijing Dawanglu Emergency Rescue Hospital, Beijing 100122, China

2.Imaging Department, Emergency General Hospital, Beijing 100028, China

ABSTRACT

Objective To explore the application value of multi-slice spiral computed tomography (MSCT) combined with serum cyclin A2 (CCNA2) and alpha-fetoprotein (AFP) in the differential diagnosis of cirrhosis nodule and hepatocellular carcinoma. **Methods** 104 patients with liver cirrhosis nodules and hepatocellular carcinoma confirmed by pathology admitted to our hospital from January 2019 to January 2022 were selected, including 69 cases of liver cirrhosis nodules and 35 cases of hepatocellular carcinoma. All patients underwent abdominal MSCT plain and enhanced scans to detect serum CCNA2 and AFP levels. Analyze the MSCT imaging features of patients with liver cirrhosis nodules and hepatocellular carcinoma, as well as the serum levels of CCNA2 and AFP in the liver cirrhosis nodule group and hepatocellular carcinoma group; Draw receiver operating characteristic (ROC) curves to analyze the application value of MSCT combined with serum tumor markers in distinguishing liver cirrhosis nodules from hepatocellular carcinoma. **Results** In the 104 patients, pathological examination showed that there were 69 cases in cirrhosis nodule group and 35 cases in hepatocellular carcinoma group. Taking pathological results as the golden standard, the sensitivity and specificity of MSCT in the differential diagnosis of hepatocellular carcinoma were 77.14% and 75.36% (Kappa=0.493). The levels of serum CCNA2 and AFP in hepatocellular carcinoma group were significantly higher than those in cirrhosis nodule group ($P<0.05$). The results of ROC curves analysis showed that area under the curve (AUC) values of MSCT, serum CCNA2 and AFP for predicting hepatocellular carcinoma were 0.886, 0.836 and 0.775, respectively. AUC and sensitivity of MSCT combined with serum CCNA2 and AFP for predicting hepatocellular carcinoma were 0.902 and 82.86% ($P<0.05$). **Conclusion** MSCT combined with serum CCNA2 and AFP has high clinical application value in the differential diagnosis of cirrhosis nodules and hepatocellular carcinoma.

Keywords: Multi-slice Spiral Computed Tomography; Serum Cyclin A2; Cirrhosis Nodule; Hepatocellular Carcinoma; Differential Diagnosis

肝硬化结节是基于肝细胞坏死,导致纤维组织大量分隔和增生,进而出现良性肝脏占位,临床常表现为肝脏切面出现弥漫性的类圆形和圆形结节,改变正常的肝脏结构^[1-2]。小肝病患者早期无典型症状,一旦确诊多为中晚期,严重威胁患者生命健康^[3-4]。多层螺旋计算机断层扫描(computed tomography, CT)是鉴别诊断肝细胞肝癌的重要手段之一,但由MSCT由于肝硬化结节与肝细胞肝癌具有较强的相似性,影响诊断的效果^[5-6]。细胞周期素A2(cyclin A2, CCNA2)是临床早期诊断肿瘤的重要指标^[7]。有研究发现MSCT相关参数及甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)对肝癌具有较好的诊断作用^[8-9]。本研究通过MSCT联合CCNA2和AFP对肝硬化结节和肝细胞肝癌进行鉴别,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2019年1月至2022年1月本院收治的104例肝硬化结节与肝细胞肝癌患者。

纳入标准:符合肝硬化结节和^[10]肝细胞肝癌诊断标准^[11];单发病灶,病灶直径大于3cm;病理穿刺确诊;均行MSCT、血清CCNA2和AFP检查。排除标准:合并其他肿瘤或是转移病灶;合并心血管病变或是肝硬化病史;合并门静脉血栓。按照病理确诊的结果,将纳入本研究患者分成肝硬化结节组($n=69$)和肝细胞肝癌组($n=35$)。肝硬化结节组男41例,女28例,年龄32~75岁(51.83 ± 6.24)岁,病程3个月~4(1.28 ± 0.35)年。肝细胞肝癌组男20例,女15例,年龄33~75(52.06 ± 6.31)岁,病程3个月~5(1.33 ± 0.41)年。两组一般资料差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经医院伦理委员会批准通过。

1.2 方法

1.2.1 MSCT检查及肝硬化结节、肝细胞肝癌诊断标准 所有患者均于入院24h内接受西门子64层MSCT腹部平扫,管电压120kV,管电流280mA,螺距3mm,重建厚度5.0mm,检查范围由膈顶至肝下缘。吸气后平扫,于屏气后的呼气末期进行扫描,调整视窗使病灶清晰显影。平扫结束后选择60~100mL剂量的肘静脉注射非离子碘造影剂进行肝区MSCT增强扫描,注射速度约2mL/s,注射时间持续35s左右,肝区扫描结束1.5min后进行全腹部扫描,时间约2min,详细记录患者病灶大小与数目。MSCT诊断肝硬化结节标准^[12]:出现单发或多发且分布不均匀的高密度结节,边界清楚,无包膜,均无明显强化。MSCT诊断肝细胞肝癌标准^[13]:扫描平扫重现稍低或等密度结节,增强扫描动脉期

【第一作者】张艳琴,女,主治医师,主要研究方向:医学影像学。E-mail: cangcanwov8946@163.com

【通讯作者】邓茂松,男,副主任医师,主要研究方向:腹部影像、职业病影像、应急影像学等。E-mail: bantiao78euj@163.com

出现明显均匀强化，可见孕环征等肝癌假包膜。

1.2.2 血清肿瘤标志物检测 于患者入院次日清晨，采集空腹静脉血5mL，以10 cm半径和3 000 r/min转速离心10min，分离血清保存于-80℃冰柜。使用贝克曼库尔特公司生产的UniCel DxI 800型免疫发光仪使用化学发光法(试剂盒由武汉菲恩生物科技有限公司生产)检测血清AFP水平，采用AU5800型全自动生化分析仪及配套试剂盒检测血清CCNA2水平。

1.3 统计学处理 数据分析采用IBM SPSS Statistics 26统计学软件，计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示，差异采用t检验，计数资料用%表示，差异采用 χ^2 检验；受试者操作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)检测MSCT结合血清肿瘤标志物鉴别肝硬化结节与肝细胞肝癌的应用价值； $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 肝硬化结节和肝细胞肝癌患者的MSCT影像学特征 104例患者经病理检查确诊肝硬化结节组69例、肝细胞肝癌组35例。肝细胞肝癌MSCT显示病灶略低密度类圆形肿块，强化不明显、不均匀，增强扫描动脉期，多明显均匀强化，部分病例可见孕环征等

肝癌假包膜的表现。MSCT增强扫描中门静脉期强化消退，呈不均匀低密度影，出现快进快出征象，延迟期显示清晰。见图1。肝硬化结节MSCT显示病灶结节边界清晰，与邻近肝组织密度一致，可见密度均匀、信号增强的假包膜，形态结构不规整，部分病例出现肝包膜边沿不光整，肝裂增宽等表现。见图2。

2.2 MSCT鉴别诊断肝细胞肝癌结果与病理诊断结果比较 以病理诊断肝细胞肝癌结果为金标准，MSCT鉴别诊断肝细胞肝癌的敏感度、特异度为77.14%、75.36%(Kappa=0.493)。见表1。

2.3 肝硬化结节组和肝细胞肝癌组血清CCNA2和AFP水平比较 肝细胞肝癌组血清CCNA2和AFP水平显著高于肝硬化结节组($P<0.05$)。见表2。

2.4 MSCT结合血清肿瘤标志物鉴别肝硬化结节与肝细胞肝癌的应用价值 ROC分析结果显示，MSCT和血清CCNA2和AFP预测肝细胞肝癌的AUC分别为0.886、0.836和0.775。当血清CCNA2、TSGF和AFP分别以2831.77pg/mL和1461.21 ng/mL为临界值时，MSCT联合血清学预测肝细胞肝癌的AUC为0.902，敏感度可提升至82.86%($P<0.05$)。见图3、表3。

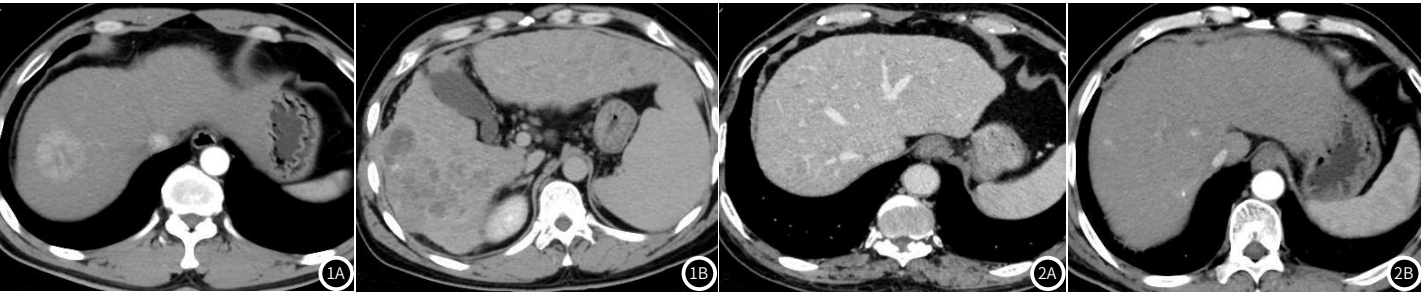


图1A-图1B 肝细胞肝癌MSCT图像；图1A：病灶呈均匀强化，可见等密度的假包膜；图1B：动脉期肝细胞肝癌周边出现明显强化效应。
图2A-图2B 肝硬化结节MSCT图像；图2A：肝包膜边沿不光整，肝裂增宽；图2B：肝脏表面平滑，呈现多发小结节。

表1 MSCT鉴别肝细胞肝癌与病理诊断结果的一致性

MSCT	肝细胞肝癌	肝硬化结节	特异度	敏感度	准确度	阳性预测值	阴性预测值	Kappa值
肝细胞肝癌	27	17	77.14%	75.36%	75.96%	61.36%	86.67%	0.493
肝硬化结节	8	52						

表2 肝硬化结节组和肝细胞肝癌组血清CCNA2和AFP水平比较

组别	例数	CCNA2(pg/mL)	AFP(ng/mL)
肝硬化结节组	69	1649.73±120.52	321.64±63.29
肝细胞肝癌组	35	3178.36±374.18	2079.35±312.47
t值		31.030	45.135
P值		<0.001	<0.001

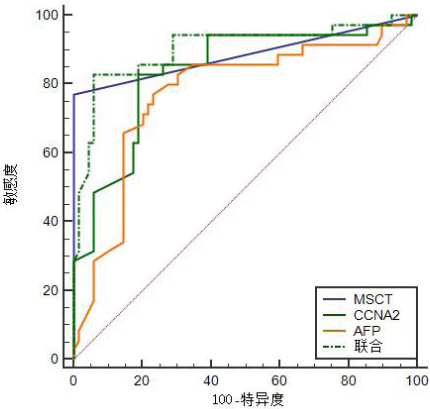


图3 MSCT结合CCNA2和AFP诊断肝细胞肝癌的ROC曲线

表3 MSCT结合CCNA2和AFP诊断肝细胞肝癌的ROC特征

指标	AUC	标准误	敏感度	特异度	截断值	95%CI	P
MSCT	0.886	0.043	77.14%	100.00%	-	0.801~0.971	<0.001
CCNA2	0.836	0.044	77.14%	81.16%	2831.77 pg/mL	0.750~0.923	<0.001
AFP	0.775	0.052	77.14%	76.81%	1461.21 ng/mL	0.673~0.876	<0.001
联合	0.902	0.037	82.86%	94.20%	-	0.830~0.975	<0.001

3 讨 论

肝硬化结节部分患者会发生反复的肝细胞破坏，导致功能障碍。由于肝细胞出现变性坏死，加之结缔组织增生过度，造成肝脏质地变硬，甚至肿大，进而逐渐发生肝细胞肝癌^[14-15]。从长期临床实践可知，MSCT影像在鉴别肝细胞癌和肝硬化结节的影像精确率有限，限制临床推广^[16-17]。近些年，血清肿瘤标志物在临床诊断发挥着不可忽视的作用，但诊断效能并不理想^[18]。

MSCT诊断在肝硬化结节时的影像学特征主要表现为肝组织密度与边界清晰，但部分患者可见信号增强的假包膜，甚至发生肝裂变宽等表现^[19]。肝细胞肝癌患者肝动脉期和静脉期及延迟期多表现为信号增加，而信号密度却变得更低。肝细胞肝癌MSCT增强扫描的门静脉期强化消退表现为不均匀低密度影，但这种现象持续时间短，影响鉴别结果^[20]。本研究以病理诊断结果为“金标准”，结果显示，MSCT影像学诊断的灵敏度77.14和特异度75.36%，而Kappa值为0.493，提示MSCT与金标准结果一致性较好，MSCT影像学诊断仍会有一些误诊的病例，分析原因在于MSCT扫描清晰度不够理想有关。MSCT主要是通过正常肝质间的密度与病灶之间差，从而达到鉴别非肿瘤与恶性肿瘤疾病。部分患者因病灶边缘呈现低密度，导致临床误诊^[21]。

本研究结果显示，相比于非肝硬化结节组，肝细胞肝癌组血清CCNA2和AFP水平均升高，表明血清CCNA2和AFP异常变化对肝细胞肝癌预测具有一定的作用。CCNA2表达异常与肝细胞癌进展关系十分密切^[22]。AFP表达过度可预示肿瘤病情进展情况^[23]。本研究结果显示，MSCT联合CCNA2和AFP对肝细胞肝癌的AUC和敏感度均高于单独检测，表明MSCT联合血清检测可提高诊断效能，减少单独检测存在的不足，提高临床诊断正确率，有助于临床制定合理的治疗方案，改善患者预后^[24-25]。

综上所述，MSCT结合血清CCNA2、AFP检测在肝硬化结节和肝细胞肝癌的临床鉴别中具有较好的应用价值。本研究的不足在于未对超声或MRI联合血清肿瘤标志物对肝硬化结节和肝细胞肝癌的鉴别诊断效能进行探讨，后续仍需加大样本量进一步深入研究验证。

参考文献

[1] Han JW, Choi JY, Sung PS. Acute-on-chronic liver failure due to infarction of multiple cirrhotic nodules[J]. Liver Int, 2021, 41 (8): 1954-1955.

[2] Laroia ST, Yadav K, Kumar S, et al. Material decomposition using iodine quantification on spectral CT for characterising nodules in the cirrhotic liver: a retrospective study[J]. Eur Radiol Exp, 2021, 5 (1): 22-24.

[3] 丁岗强, 文泽军, 曾艳丽, 等. 肝脏局灶性结节增生, 小肝癌MSCT相关参数比较及其临床应用价值分析[J]. 中国CT和MRI杂志, 2022, 20 (1): 113-115.

[4] 张轴, 陈文, 周选明. 高场强核磁共振和CT与小肝癌疾病检出率及病理分期的关系研究[J]. 实用医院临床杂志, 2020, 17 (3): 95-98.

[5] Deng H, Shang W, Lu G, et al. Targeted and multifunctional technology for identification between hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2019, 11 (16): 14526-14537.

[6] 桂国华, 马秋英, 林晓彬, 等. MR和CT鉴别诊断肝硬化再生结节与小肝癌临床分析[J]. 中国实用医药, 2020, 15 (15): 52-54.

[7] 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.

[8] 周佳平. AFP, CEA, CA50及CA199联合检测在原发性肝癌鉴别诊断中的应用研究[J]. 中西医结合肝病杂志, 2021, 31 (10): 927-929.

[9] Kim HS, Han Y, Kang JS, et al. Serum carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 as preoperative diagnostic biomarkers of extrahepatic bile duct cancer[J]. BJS Open, 2021, 5 (6): 127-128.

[10] 高帆, 胡凤蓉, 祁兴顺 (译). 《2015年欧洲肝病学会临床实践指南: 肝脏血管病》摘译[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 4 (1): 40-43.

[11] 中国抗癌协会肝癌专业委员会, 中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会, 中华医学会肝病学会分会肝癌学组. 原发性肝癌规范化诊治的专家共识[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2009, 14 (6): 237-245.

[12] 谢丽娟, 关鉴, 王刚. 肝硬化结节恶变患者超声, CT, MRI的诊断价值分析[J]. 中国CT和MRI杂志, 2021, 19 (4): 75-77.

[13] 刘会永, 万象新, 陈先平, 等. CT动态增强与MRI诊断小肝癌的效果对比分析[J]. 肝脏, 2019, 24 (3): 326-328.

[14] Kim S K, Takeda H, Takai A, et al. Comprehensive analysis of genetic aberrations linked to tumorigenesis in regenerative nodules of liver cirrhosis[J]. J Gastroenterol, 2019, 54 (7): 66-69.

[15] Zhong X, Guan T, Tang D, et al. Differentiation of small (< 3cm) hepatocellular carcinomas from benign nodules in cirrhotic liver: the added additive value of MRI-based radiomics analysis to LI-RADS version 2018 algorithm[J]. BMC Gastroenterol, 2021, 21 (1): 155-156.

[16] 苏泳诗, 于新发. 小肝癌临床治疗研究进展[J]. 实用肿瘤杂志, 2019, 34 (2): 175-179.

[17] 刘悦, 康澍, 赵天佐, 等. 肝硬化结节和小肝癌的影像学研究[J]. 中国辐射卫生, 2019, 28 (2): 1253-1254.

[18] 胡伟. ISGF、AFP、CA50和CA19-9在原发性肝癌诊断中价值分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2018, 25 (1): 56- 60.

[19] 张国彬. MRCT鉴别诊断肝硬化再生结节与小肝癌的临床价值研究[J]. 临床医学工程, 2019, 26 (9): 1181-1182.

[20] 刘新爱, 任月勤. 应用DCE-MSCT扫描鉴别诊断小肝癌及肝硬化再生结节的可行性研究[J]. 中国CT和MRI杂志, 2022, 20 (3): 77-79.

[21] 丁岗强, 文泽军, 曾艳丽, 等. 肝脏局灶性结节增生, 小肝癌MSCT相关参数比较及其临床应用价值分析[J]. 中国CT和MRI杂志, 2022, 20 (1): 113-115.

[22] 顾树江, 张春铭. 异常凝血酶原、恶性肿瘤特异性生长因子和糖类抗原199联合检测对肝脏良恶性结节或肿块诊断与鉴别诊断的价值[J]. 中西医结合肝病杂志, 2022, 32 (3): 266-268.

[23] Liu S, Wang M, Zheng C, et al. Diagnostic value of serum glypican-3 alone and in combination with AFP as an aid in the diagnosis of liver cancer[J]. Clin Biochem, 2020, 79 (1): 54-60.

[24] 黄彩云, 王晓蕊, 李世龙, 等. CT扫描联合肿瘤标志物AFP-L3、GP73诊断原发性肝癌的价值探讨[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27 (1): 86-89.

[25] 刘占锺, 钟莹, 江丽霞, 等. 联合检测血清AFP、CA50以及CYFRA 21-1对原发性肝癌的诊断价值[J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 37 (3): 33-34.

(收稿日期: 2024-03-08)
(校对编辑: 翁佳鸿)