

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.09.039

原发性肝癌 MRI 检查图像特征分析及联合血清 AFP、TK1、DKK1 的诊断价值研究 *

欧 文¹ 李成杰¹ 任鸿萍¹ 王 杰¹ 刘吉祥²

(1 三六三医院 / 西南医科大学附属成都三六三医院放射科 四川 成都 610041; 2 巴中市中心医院消化内科 四川 巴中 636600)

摘要 目的: 研究原发性肝癌(PHC)磁共振成像(MRI)检查图像特征及其联合血清甲胎蛋白(AFP)、胸苷激酶 1(TK1)、Dickkopf 相关蛋白 1(DKK1)的诊断价值。方法: 将我院从 2017 年 1 月~2020 年 1 月收治的 PHC 患者 76 例纳入研究, 记作观察组。另取同期我院收治的 70 例良性肝病患者的患者记作对照组。对所有受试者均进行 MRI 扫描, 比较两组 MRI 图像特征。检测并对比两组血清 AFP、TK1、DKK1 水平的差异。通过受试者工作特征(ROC)曲线分析 MRI 及上述各项血清学指标诊断 PHC 的效能。结果: PHC 患者 T1WI 主要表现为均匀低或稍低信号, T2WI 主要表现为不均匀高信号, DWI 均表现为均匀高信号。观察组血清 AFP、TK1、DKK1 水平均高于对照组(均 $P < 0.05$)。经 ROC 曲线分析可得: MRI 检查联合血清 AFP、TK1、DKK1 诊断 PHC 的曲线下面积、灵敏度、特异度、准确度均高于上述各项检查方式单独诊断。结论: PHC 患者 MRI 图像特征如下: T1WI 主要表现为均匀低或稍低信号, T2WI 主要表现为不均匀高信号, DWI 均表现为均匀高信号。此外, MRI 检查联合血清 AFP、TK1、DKK1 诊断 PHC 的效能较高, 具有一定的临床应用价值。

关键词: 原发性肝癌; 磁共振成像; 甲胎蛋白; 胸苷激酶 1; Dickkopf 相关蛋白 1

中图分类号: R735.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2021)09-1777-04

MRI Image Characteristics Analysis of Primary Hepatocellular Carcinoma and Its Diagnostic Value in Combination with Serum AFP, TK1 and DKK1*

OU Wen¹, LI Cheng-jie¹, REN Hong-ping¹, WANG Jie¹, LIU Ji-xiang²

(1 Department of Radiology, 363 Hospital/Chengdu 363 Hospital Affiliated to Southwest Medical University, Chengdu, Sichuan, 610041, China; 2 Department of Gastroenterology, Bazhong Central Hospital, Bazhong, Sichuan, 636600, China)

ABSTRACT Objective: To study the imaging characteristics of primary liver cancer (PHC) by magnetic resonance imaging (MRI) and its diagnostic value in combination with serum alpha-fetoprotein (AFP), thymidine kinase 1 (TK1) and Dickkopf-associated protein 1 (DKK1). **Methods:** 76 PHC patients who were admitted to the hospital from January 2017 to January 2020 were included in the study, which were recorded as the observation group. Another 70 patients with benign liver disease who were admitted to the hospital during the same period were taken as the control group. MRI scans were performed on all subjects, and the characteristics of MRI images between the two groups were compared. The difference of serum AFP, TK1 and DKK1 levels were detected and compared between the two groups. The efficacy of MRI and the above serological indicators in the diagnosis of PHC was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** In PHC patients, T1WI was mainly manifested as homogeneous low or slightly low signal, T2WI was mainly manifested as heterogeneous high signal, and DWI was all manifested as homogeneous high signal. Serum AFP, TK1 and DKK1 levels in the observation group were all higher than those in the control group (all $P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve, sensitivity, specificity and accuracy of MRI combined with serum AFP, TK1 and DKK1 levels in the diagnosis of PHC were all higher than above methods alone. **Conclusion:** MRI image characteristics of PHC patients are as follows: T1WI mainly showed homogeneous low or slightly low signal, T2WI mainly showed heterogeneous high signal, DWI showed homogeneous high signal. In addition, MRI examination combined with serum AFP, TK1 and DKK1 in the diagnosis of PHC is highly effective, and which has a certain clinical application value.

Key words: Primary liver cancer; Magnetic resonance imaging; Alpha-fetoprotein; Thymidine kinase 1; Dickkopf-related protein 1

Chinese Library Classification(CLC): R735.7 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)09-1777-04

前言

原发性肝癌(PHC)属于全球范围内发病率较高的一种恶性肿瘤,其恶性程度较高,且患者病死率较高^[1-3]。PHC 发病早期

* 基金项目:四川省卫生和计划生育委员会科研项目(16003574)

作者简介:欧文(1983-),男,本科,主治医师,研究方向: MRI 诊断, E-mail: ouwenlixi@163.com

(收稿日期:2020-11-02 接受日期:2020-11-25)

具有较强的隐匿性,因此临床诊断难度较大,大部分患者确诊时已至中晚期,丧失了手术根治的最佳机会^[4-6]。由此可见,如何早期有效诊断 PHC 显得尤为重要,是目前临床研究的热点之一。磁共振成像(MRI)是利用核磁共振原理,依据所释放的能量在物质内部不同结构环境中不同的衰减,通过外加梯度磁场检测所发射出的电磁波,即可得知构成这一物体原子核的位置和种类,据此可以绘制成物体内部的结构图像,继而实现对疾病进行诊断的一种影像学技术,目前已被广泛应用于临床多种恶性肿瘤的诊断中^[7,8]。此外,甲胎蛋白(AFP)、胸苷激酶1(TK1)、Dickkopf 相关蛋白1(DKK1)均是目前临床上用以诊断 PHC 的血清肿瘤标志物,然而血清学诊断存在灵敏度以及特异性较低的缺陷,从而导致误诊、漏诊情况的发生^[9]。鉴于此,本文通过研究 MRI 检查 PHC 的图像特征及其联合血清 AFP、TK1、DKK1 诊断 PHC 的价值,旨在为 PHC 的早期诊断提供一定的参考,现作以下报道。

1 对象与方法

1.1 一般资料

将我院从 2017 年 1 月~2020 年 1 月收治的 PHC 患者 76 例纳入研究,记作观察组。男性 40 例,女性 36 例;年龄 25~81 岁,平均(58.28±10.31)岁;文化程度:初中及初中以下 37 例,高中或中专 30 例,大专及以上 9 例。另取同期我院收治的 70 例良性肝病患者的 70 例记作对照组。男性 39 例,女性 31 例;年龄 24~82 岁,平均(58.37±10.29)岁;文化程度:初中及初中以下 36 例,高中或中专 28 例,大专及以上 6 例。两组一般资料差异不明显($P>0.05$),均衡可比。纳入标准:(1)所有入选对象均符合 2000 年中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会联合制定的“病毒性肝炎防治方案”^[10]以及由全国肿瘤防治办公室和中国抗癌协会联合编撰的“新编常见恶性肿瘤诊治规范”^[11]当中所制定的相关诊断标准;(2)年龄>18 岁;(3)均经病理学检查确诊;(4)纳入研究前并未接受过相关治疗干预。排除标准:(1)神志异常或合并神经系统疾病者;(2)合并其他恶性肿瘤者;(3)正参与其他研究者;(4)妊娠期或哺乳期女性。本研究与《赫尔辛基宣言》相关要求相符。

1.2 研究方法

(1)采用 GE HDxt3.0 磁共振扫描仪,8 通道体部相控阵线

圈,对受试者肝区实施横断面和冠状面扫描所用序列包括 T1WI、T2WI 和 DWI,参数设置分别为 T1WI:TR 为 440 ms,TE 为 191 ms,层厚 8 mm,层间距 2 mm,FOV 为 360 mm×270 mm,矩阵 190×120;T2WI:TR 为 8571ms,TE 为 1916 ms,层厚 6.5 mm,层间距 2 mm,FOV 为 350 mm×350 mm,矩阵 208×365;DWI:TR 为 3200 ms,TE 为 94 ms,FOV 为 350 mm×350 mm,矩阵 128×128,激励次数为 3 次。待常规扫描结束后,通过肘静脉注射 15ml 的对比剂,随后在注射后 25s,60s 以及 200s 时进行动脉期、静脉期及延迟期扫描。相关参数设置如下:TR 为 1200 ms,TE 为 78.9 ms,层厚取 5.0 mm,层间距取 2 mm,FOV 为 400 mm×400 mm,矩阵 128×128,激励次数为 1 次,b 值为 500 s/mm²。最后将所有扫描数据传输至处理系统中实施分析,观察病灶边界、形状、信号强度等特征。所有图像数据分析均由我院 2 名经验丰富的放射科医师通过双盲法完成。PHC 诊断按照病灶形态学特征以及表观弥散系数大小进行综合判断,且以病理学检查结果作为“金标准”。(2)血清指标水平检测:分别采集所有受试者接受治疗前的清晨空腹肘静脉血 6 mL,将其静置于室温条件下 30 min 后,以 3000 r/min 离心 10 min 处理,获取血清置于 -80℃冰箱中保存备用。其中 AFP 水平的检测通过 DX1800 Access 化学发光免疫分析仪完成,相关试剂盒由上海罗氏诊断产品有限公司提供;TK1 水平的检测借助 CIS-1 型化学发光数字成像分析仪完成,相关试剂盒由深圳华瑞同康生物技术有限公司提供;DKK1 水平的检测均采用酶联免疫吸附法进行,操作以试剂盒(购自武汉博士德生物技术有限公司)说明书为准。

1.3 统计学处理

数据处理软件为 SPSS 24.0。计数资料用率(%)表示,行 χ^2 检验。计量资料用($\bar{x}\pm s$)表示,行 t 检验。MRI 检查联合血清 AFP、TK1、DKK1 诊断 PHC 的效能通过 ROC 曲线分析。 $P<0.05$ 提示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PHC 患者 MRI 图像特征分析

PHC 患者 T1WI 主要表现为均匀低或稍低信号,T2WI 主要表现为不均匀高信号,DWI 均表现为均匀高信号,见表 1。

表 1 PHC 患者 MRI 图像特征分析例(%)

Table 1 MRI image characteristics of PHC patients [n(%)]

Test sequence	n	Signal intensity			Homogeneous high signal
		Low signal or slightly low signal	Equisignal	High signal	
T1WI	76	71(93.42)	0(0.00)	1(1.32)	73(96.05)
T2WI	76	0(0.00)	2(2.63)	74(97.37)	24(31.58)
DWI	76	0(0.00)	0(0.00)	76(100.00)	76(100.00)

2.2 两组血清 AFP、TK1、DKK1 水平比较

观察组血清 AFP、TK1、DKK1 水平均高于对照组(均 $P<0.05$)。见表 2。

2.3 各检查方式诊断 PHC 的效能分析

经分析可得:MRI 检查联合血清 AFP、TK1、DKK1 水平诊

断 PHC 的曲线下面积、灵敏度、特异性、准确度均高于上述各项检查方式单独诊断。见表 3、图 1。

3 讨论

目前,关于 PHC 的具体发病机制尚未完全阐明,可能和遗

表 2 两组血清 AFP、TK1、DKK1 水平比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of serum AFP, TK1 and DKK1 levels between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	AFP(ng/mL)	TK1(pmol/L)	DKK1(ng/mL)
Observation group	76	314.22± 87.34	5.31± 1.22	3.82± 1.04
Control group	70	62.34± 5.78	1.54± 0.41	1.63± 0.47
t	-	24.073	24.601	16.160
P	-	0.000	0.000	0.000

表 3 各检查方式诊断 PHC 的效能分析

Table 3 Performance analysis of PHC diagnosis by various examination methods

Diagnostic methods	Area under the curve	Sensitivity	Specificity	Accuracy
MRI examination	0.686	0.70	0.67	0.68
Serum AFP	0.636	0.66	0.61	0.63
Serum TK1	0.677	0.69	0.66	0.68
Serum DKK1	0.704	0.73	0.68	0.71
Four combined	0.898	0.92	0.87	0.90

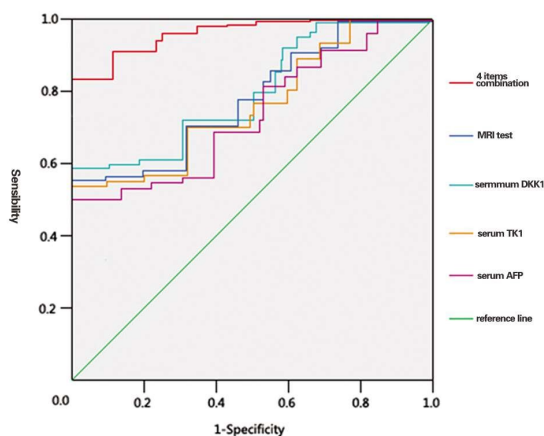


图 1 各检查方式诊断 PHC 效能的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curves of PHC performance diagnosed by each examination method

传、饮食习惯、生活压力以及生活环境等多种因素相关^[12]。PHC 患者的主要临床表现有肝区疼痛、全身乏力、食欲下降以及恶心呕吐等,且往往会并发上消化道出血、肝性昏迷等一系列并发症,对患者的生命健康安全会造成极大的威胁^[13,14]。故此,临床早期有效诊断 PHC 显得尤为重要,对改善患者预后具有极其重要的意义。目前,临床上用以诊断 PHC 的手段较多,包括 CT、超声、MRI 等,然而,上述诊断方式单独应用时灵敏度以及准确度均有待提升,难以为 PHC 的诊断提供科学、可靠的依据^[15-17]。病理组织活检是国内外所公认的 PHC 诊断金标准,但该诊断方式会对患者造成一定的创伤,可能有部分患者无法耐受该诊断方式。肿瘤标志物主要是指特征性存在于肿瘤细胞中,或直接由肿瘤细胞产生的物质,和肿瘤的发生、发展密切相关。有研究发现^[18-20],PHC 中存在多种肿瘤标志物(如糖类抗原 15-3、糖类抗原 12-5 以及癌胚抗原等),可能在 PHC 的早期诊断中具有潜在价值。

本研究发现,PHC 患者 MRI 图像特征包括以下几点:(1)

T1WI 主要表现为均匀低或稍低信号;(2)T2WI 主要表现为不均匀高信号;(3)DWI 均表现为均匀高信号。这在周婷等人的研究报道中得以佐证^[21];PHC 患者 DWI 主要表现为高信号。分析原因,MRI 扫描相较于传统 B 超或 CT 扫描而言,具有软组织分辨率较高的优势,可通过 DWI 序列扫描,实现对病灶性质的鉴别诊断。然而,DWI 扫描仍存在一定的漏诊以及误诊几率,其主要与呼吸、心脏搏动引起的伪影有关^[22-24],因此,往往需综合其他检查方式完成诊断。此外,本研究结果显示 AFP、TK1、DKK1 均在 PHC 患者血清中存在明显高表达。考虑原因可能在于:AFP 是目前临床上普遍认为可有效诊断 PHC 的标志物,正常成人的肝细胞并无 AFP 合成能力,因此其在血清中含量极低,而在肝细胞发生变形坏死时,其会分泌大量 AFP,进而导致血清 AFP 水平的异常升高^[25,26]。TK1 属于 DNA 合成过程中发挥着关键性作用的酶之一,和细胞增殖存在密切相关,而 PHC 的发生、发展往往伴随着肿瘤细胞的过度增殖,从而导致血清 TK1 水平的异常升高^[27,28]。DKK1 属于 Wnt 信号通路的一种负向调控蛋白,在肿瘤细胞增殖、分化以及凋亡等一系列过程中发挥着极其重要的作用^[29,30]。进一步对各项检查方式诊断 PHC 的效能分析发现:MRI 检查联合血清 AFP、TK1、DKK1 诊断 PHC 的曲线下面积、灵敏度、特异度、准确度均高于上述各项检查方式单独诊断。这可能是因为 PHC 的发病涉及多种因素,是一个多阶段、多步骤逐渐演变的过程,因此单独应用 MRI 检查或血清学指标检查的灵敏度以及特异度、准确度均有待提升。而联合多项检查方式诊断具有一定的协同互补作用,进一步达到提高 PHC 诊断效能的目的。

综上所述,PHC 患者 MRI 图像特征如下:T1WI 主要表现为均匀低或稍低信号,T2WI 主要表现为不均匀高信号,DWI 均表现为均匀高信号。MRI 检查联合血清 AFP、TK1、DKK1 诊断 PHC 的效能较高,具有一定的临床应用价值。

参考文献(References)

- [1] Li S, Shi S, Li A, et al. Diffusion-Weighted Magnetic Resonance

- Imaging in Assessment of Primary Liver Cancer after HIFU Treatment[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2019, 29(4): 305-308
- [2] Zhang LX, Lv Y, Xu AM, et al. The prognostic significance of serum gamma-glutamyltransferase levels and AST/ALT in primary hepatic carcinoma[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 841-842
- [3] Fang L, Meng X, Luo W, et al. Treatment of primary hepatic carcinoma through ultrasound-guided microwave ablation [J]. Niger J Clin Pract, 2019, 22(10): 1408-1411
- [4] Ince V, Carr BI, Bag HG, et al. Gamma glutamyl transpeptidase as a prognostic biomarker in hepatocellular cancer patients especially with >5 cm tumors, treated by liver transplantation [J]. Int J Biol Markers, 2020, 35(2): 91-95
- [5] Pang F, Li Y, Zhang W, et al. Biodegradable (131) Iodine-Labeled Microspheres: Potential Transarterial Radioembolization Biomaterial for Primary Hepatocellular Carcinoma Treatment [J]. Adv Healthc Mater, 2020, 9(13): 28-29
- [6] Montalbano M, Georgiadis J, Masterson AL, et al. Biology and function of glypican-3 as a candidate for early cancerous transformation of hepatocytes in hepatocellular carcinoma (Review) [J]. Oncol Rep, 2017, 37(3): 1291-1300
- [7] Ricke J, Steffen IG, Bargellini I, et al. Gadoteric acid-based hepatobiliary MRI in hepatocellular carcinoma [J]. JHEP Rep, 2020, 2 (6): 100173-100174
- [8] Li XQ, Wang X, Zhao DW, et al. Application of Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) in hepatocellular carcinoma[J]. World J Surg Oncol, 2020, 18(1): 219-220
- [9] 欧阳珂, 周东辉, 李爽. 原发性肝细胞性肝癌血清学标志物的研究进展[J]. 世界临床药物, 2018, 39(8): 569-573
- [10] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 肝病学会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华肝病杂志, 2000, 8(6): 324-329
- [11] 徐光炜. 新编常见恶性肿瘤诊治规范[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2016: 14-34
- [12] 陈维阳, 丁一, 习建东, 等. STAT3, β -catenin 在原发性肝细胞癌组织中的表达及其与临床病理参数的关系 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(6): 1142-1145
- [13] Facciorusso A, Abd El Aziz MA, Tartaglia N, et al. Microwave Ablation Versus Radiofrequency Ablation for Treatment of Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials [J]. Cancers (Basel), 2020, 12(12): 3796
- [14] Lewis S, Peti S, Hectors SJ, et al. Volumetric quantitative histogram analysis using diffusion-weighted magnetic resonance imaging to differentiate HCC from other primary liver cancers [J]. Abdom Radiol (NY), 2019, 44(3): 912-922
- [15] Pieper CC, Sprinkart AM, Kukuk GM, et al. Short-Term Measurement Repeatability of a Simplified Intravoxel Incoherent Motion (IVIM) Analysis for Routine Clinical, Diffusion-Weighted, Imaging, in Malignant, Liver, Lesions and, Liver, Parenchyma at 1.5 T [J]. Radio, 2019, 191(3): 199-208
- [16] Kang TW, Kong SY, Kang D, et al. Use of Gadoteric Acid-enhanced Liver MRI and Mortality in More than 30 000 Patients with Hepatocellular Carcinoma: A Nationwide Analysis[J]. Radiology, 2020, 295 (1): 114-124
- [17] Park SH, Kim B, Kim SY, et al. Characterizing Computed Tomography-Detected Arterial Hyperenhancing-Only Lesions in Patients at Risk of Hepatocellular Carcinoma: Can Non-Contrast Magnetic Resonance Imaging Be Used for Sequential Imaging [J]. Korean J Radiol, 2020, 21(3): 280-289
- [18] Ding Y, Liu K, Xu Y, et al. Combination of inflammatory score/liver function and AFP improves the diagnostic accuracy of HBV-related hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Med, 2020, 9(9): 3057-3069
- [19] Xu QH, Zhu PW, Li B, et al. Carbohydrate antigen-125, calcium, and hemoglobin as predictive clinical indicator for ocular metastasis in male liver cancer patients[J]. Biosci Rep, 2020, 40(2): BSR20194405
- [20] Peltonen R, Gramkow MH, Dehlendorff C, et al. Elevated serum YKL-40, IL-6, CRP, CEA, and CA19-9 combined as a prognostic biomarker panel after resection of colorectal liver metastases[J]. PLoS One, 2020, 15(8): e0236569
- [21] 周婷, 王刚, 张骏, 等. MRI 扫描联合血清 GP73 AFP 水平对原发性肝癌诊断效能的影响[J]. 河北医学, 2020, 26(2): 298-302
- [22] Pech L, Cercueil JP, Jooste V, et al. Current use of MRI in patients with liver metastatic colorectal cancer: a population-based study [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2017, 29(10): 1126-1130
- [23] Zhang J, Wang X, Zhang L, et al. Radiomics predict postoperative survival of patients with primary liver cancer with different pathological types[J]. Ann Transl Med, 2020, 8(13): 820
- [24] Chen W, Peng J, Ye J, et al. Aberrant AFP expression characterizes a subset of hepatocellular carcinoma with distinct gene expression patterns and inferior prognosis[J]. J Cancer, 2020, 11(2): 403-413
- [25] 陈平, 樊卫, 刘玲. 血清 AFP、CEA、CA199 联合检测原发性肝癌的灵敏度分析[J]. 医学临床研究, 2020, 37(7): 1090-1092
- [26] 文凤, 金子铮, 刘宁, 等. 肿瘤标志物与新型寡糖链检测在原发性肝癌诊断中的应用研究 [J]. 标记免疫分析与临床, 2020, 27(5): 766-770
- [27] 胡燕红, 顾艳红, 王新梅. 血清 TK1、VEGF 和 AFP 检测对原发性肝癌诊断及预后评估的价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(7): 901-904
- [28] 陈壮荣, 黄伟, 陈灵芝, 等. 甲胎蛋白、胸苷激酶 1、Dickkopf 相关蛋白 1 联合检测在原发性肝癌中的诊断价值[J]. 癌症进展, 2019, 17 (17): 2059-2061
- [29] 谢荣章, 陈树华. 联合血清 AFP、TK1 及 DKK1 水平检测对原发性肝癌诊断价值研究[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(8): 939-941
- [30] 李祚品, 张平安. 血清 AFP、TK1、DKK1 联合检测对原发性肝癌的诊断价值[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(1): 94-95