

低剂量超声造影联合血清微小RNA-106b鉴别肝脏良、恶性占位性病变的价值

张敏, 刘华丽, 胡丽佳 (乐山市人民医院 超声影像科, 四川 乐山 614000)

摘要 **目的** 探讨低剂量超声造影联合血清微小RNA-106b (microRNA-106b, miR-106b) 在肝脏良、恶性占位性病变诊断中的价值。**方法** 对2017年2月至2019年10月在乐山市人民医院治疗的肝脏占位性病变患者120例进行回顾性分析, 根据患者的病理结果分为良性病变组(57例)和恶性病变组(63例)。所有患者均给予低剂量超声造影检查, 并采用实时荧光定量聚合酶链式反应检测血清miR-106b的相对表达量。采用受试者工作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线分析低剂量超声造影联合血清miR-106b对肝脏良、恶性病变的鉴别价值。**结果** 恶性病变组患者血清miR-106b相对表达量为 2.01 ± 0.72 , 显著高于良性病变组的 1.06 ± 0.41 , 差异有统计学意义($t = 8.988, P < 0.001$)。恶性病变患者超声造影特征中早增强[89.47% (51/57) vs 19.05% (12/63)]、高增强[70.18% (40/57) vs 33.33% (21/63)]和快消退[73.68% (42/57) vs 6.35% (4/63)]比例均显著高于良性病变组($\chi^2 = 59.518, 16.252, 57.397, P$ 均 < 0.001)。低剂量超声造影联合血清miR-106b鉴别诊断肝脏良、恶性病变的ROC曲线下面积为0.959, 显著高于血清miR-106b及低剂量超声造影的0.868、0.877($z = 7.495, 7.115, P$ 均 < 0.001)。**结论** 低剂量超声造影联合血清miR-106b水平在肝脏良、恶性占位性病变的诊断中有较好的应用价值。

关键词: 超声造影; 微小RNA-106b; 肝脏良、恶性病变; 诊断价值

Value of low-dose contrast-enhanced ultrasound combined with serum microRNA-106b on identifying benign and malignant space-occupying lesions in liver

Zhang Min, Liu Huali, Hu Lijia (Department of Ultrasound Imaging, Leshan People's Hospital, Leshan, Sichuan Province, China)

Abstract: Objective To investigate the value of low-dose contrast-enhanced ultrasound combined with serum microRNA-106b (miR-106b) on identifying benign and malignant space-occupying lesions in liver. **Methods** A total of 120 patients with space-occupying lesions in liver in Leshan People's Hospital from February 2017 to October 2019 were retrospectively analyzed. The patients were divided into malignant lesion group (57 cases) and benign lesion group (63 cases) according to the pathological results. All patients were given low-dose contrast-enhanced ultrasound and serum miR-106b was detected by real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction. Receiver operator characteristic (ROC) curve was used to analyze the identification value of low-dose contrast-enhanced ultrasound combined with serum miR-106b on benign and malignant space-occupying lesions in liver. **Results** The miR-106b relative expression of patients in malignant lesion group was 2.01 ± 0.72 , which was significantly higher than that in benign lesion group (1.06 ± 0.41), the difference was

statistically significant ($t = 8.988$, $P < 0.001$). The proportion of early enhancement [89.47% (51/57) vs 19.05% (12/63)], high enhancement [70.18% (40/57) vs 33.33% (21/63)] and fast regression [73.68% (42/57) vs 6.35% (4/63)] of patients in malignant lesions group were significantly higher than those in benign lesions group ($\chi^2 = 59.518, 16.252, 57.397$, all $P < 0.001$). The area under the ROC curve of low-dose contrast-enhanced ultrasound combined with serum miR-106b in the differential diagnosis of liver benign and malignant lesions was 0.959, which was significantly higher than those of miR-106b (0.877) and low-dose contrast-enhanced ultrasound (0.868), the differences were statistically significant ($z = 7.495, 7.115$, all $P < 0.001$). **Conclusions** Low-dose contrast-enhanced ultrasound combined with serum miR-106b level has good application value on the diagnosis of benign and malignant space-occupying lesions in liver.

Key words: Contrast-enhanced ultrasound; MicroRNA-106b; Benign and malignant space-occupying lesions in liver; Diagnostic value

肝脏占位性病变是临床常见疾病,有良性病灶和恶性病灶之分。肝癌的发病率在我国呈升高趋势,严重影响患者的生活质量和生命安全,且良性病变与恶性病变的治疗方法不同,早期开展诊断并明确后续治疗方法对改善患者预后具有重要意义^[1]。目前临床诊断肝癌的方法较多,低剂量超声造影可利用造影剂对肝内血管和组织及病变部位进行显像,为肝脏占位性病变的诊疗提供依据;低剂量超声造影灰阶成像利用造影剂微气泡非线性特征可最大限度提取造影剂产生的谐波成分,提升造影剂分辨率,改善同组织间的对比,因此在明确占位性病变的诊断方面优势明显^[2]。近年来,随着分子生物学的发展,临床开始寻找更为灵敏且特异的血清学指标,微小RNA (microRNA, miRNA) 是高度保守的单链非编码小RNA,单链非编码RNA成熟的miRNA可通过与多种蛋白质结合形成RNA诱导沉默复合体,其通过碱基互补配对方式与目标mRNA的非编码区结合,也可同目标miRNA编码区结合抑制目标mRNA翻译或促进降解,实现对基因表达的调控,因此miRNA在细胞的增殖、分化、发育、应激及凋亡中具有重要意义,多种恶性肿瘤异常表达的miRNA同癌变过程关系密切^[3]。本研究分析了低剂量超声造影定量参数联合血清miR-106b在肝脏良、恶性病变鉴别中的意义,以期进一步提升临床诊断价值,现汇报如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2017年2月至2019年10月于乐山市人民医院治疗的120例肝脏占位性病变患者进行回顾性研究,纳入标准:①均经病理结果确诊;②在本院行低剂量超声造影及血清miR-106b检测。排除标准:

①研究前接受放射治疗或化学治疗等;②合并其他系统恶性肿瘤。本研究获得本院伦理委员会批准(批件号:2017007)。根据病理结果将患者分为恶性病变组(57例)和良性病变组(63例)。

1.2 超声造影检查 采用Philips iU22超声仪进行常规二维检查,对病变部位、大小及回声特征进行记录,采用快速团注法经患者左肘静脉注入2.4 ml声诺维混悬液,随即推注5 ml生理盐水,开启双模式谐波成像模式(包括实时基波成像模式和造影谐波成像模式),帧频均为2~5 Hz/s,机械指数为0.08,对患者肝内病变进行造影增强显示,采用视频采集卡对显影全过程进行录制,采用计算机软件进行处理并分析。

1.3 miR-106b检测 抽取患者空腹静脉血5 ml,采用低速离心机以1900 r/min离心10 min,离心半径为10 cm,吸取上层血清至1.5 ml无酶EP管,采用高速离心机以16000 r/min离心10 min,离心半径为10 cm,吸取上层血清贮存于-80 °C冰箱备用。采取加尾法反转录及实时荧光定量聚合酶链式反应检测血清miR-106b的相对表达量,引物序列为5'-TAAAGTGCTGACAGTGCAGAT-3'。

1.4 统计学处理 采用SPSS 22.0软件进行统计学分析,低剂量超声造影定量参数、miR-106b等符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用方差分析;性别及低剂量超声造影特征为计数资料,以例数和百分数表示,两组间比较采用Pearson χ^2 检验。诊断价值采用受试者工作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线分析。低剂量超声造影联合血清miR-106b诊断采用并联方式,即只要低剂量超声造影或血清miR-106b诊断为阳性,则可诊断为阳性,其中低剂量超

声造影判断良、恶性病变参照《肝超声造影应用指南（中国）（2012年修改版）》^[2]，miR-106b以大于截断值为阳性。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 纳入的120例患者中男性81例，女性39例，年龄22~71岁，平均 (50.41 ± 9.80) 岁。恶性病变组57例，均为肝细胞癌；良性病变组63例，其中肝脏血管瘤31例，肝细胞腺瘤17例，局部结节性增生15例。两组患者性别、年龄及体重指数差异无统计学意义（ P 均 > 0.05 ），见表1。

2.2 患者血清miR-106b水平 恶性病变组患者血清miR-106b相对表达量为 2.01 ± 0.72 ，显著高于良性病变组的 1.06 ± 0.41 ，差异有统计学意义（ $t = 8.988$ ， $P < 0.001$ ）；但良性病变组中，不同疾病类型患者的血清miR-106b水平差异无统计学意义（ $F = 0.188$ ， $P = 0.829$ ），见表2。

2.3 低剂量超声造影联合血清miR-106b的诊断价值 血清miR-106b、低剂量超声造影及低剂量超声造影联合血清miR-106b鉴别诊断肝脏良、恶性占位性病变的ROC曲线下面积分别为0.868、0.877、0.959，其中低剂量超声造影联合血清miR-106b曲线下面积显著高于血清miR-106b和低剂量超声造影（ $z = 7.495$ 、

7.115 ， P 均 < 0.001 ），血清miR-106b和低剂量超声造影间差异无统计学意义（ $z = 1.863$ ， $P = 0.062$ ），见图1。低剂量超声造影联合血清miR-106b鉴别诊断良恶性病灶的灵敏性、特异性、阳性预测值和阴性预测值分别为89.47%（51/57）、74.60%（47/63）、76.12%（51/67）和88.68%（47/53），见表3。

2.4 良、恶性病变患者低剂量超声造影特征 恶性病变组患者早增强、高增强和快消退比例显著高于良性病变组（ $P < 0.05$ ），见表4。低剂量超声造影动脉期影像见图2。

表2 各组患者血清 miR-160b 水平 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	miR-106b
恶性病变组	57	2.01 ± 0.72
良性病变组	63	1.06 ± 0.41
肝脏血管瘤	31	1.02 ± 0.38
肝细胞腺瘤	17	1.09 ± 0.43
局部结节性增生	15	1.03 ± 0.35
F值		0.188
P值		0.829
t值		8.988
P值		< 0.001

表1 恶性病变组和良性病变组肝脏占位性病变患者的一般资料

组别	例数	男/女（例）	年龄（ $\bar{x} \pm s$ ，岁）	体重指数（ $\bar{x} \pm s$ ，kg/m ² ）
恶性病变组	57	37/20	51.18 ± 6.67	22.43 ± 2.24
良性病变组	63	44/19	49.89 ± 7.10	22.20 ± 3.12
统计量值		$\chi^2 = 0.331$	$t = 1.023$	$t = 0.460$
P值		0.565	0.308	0.647

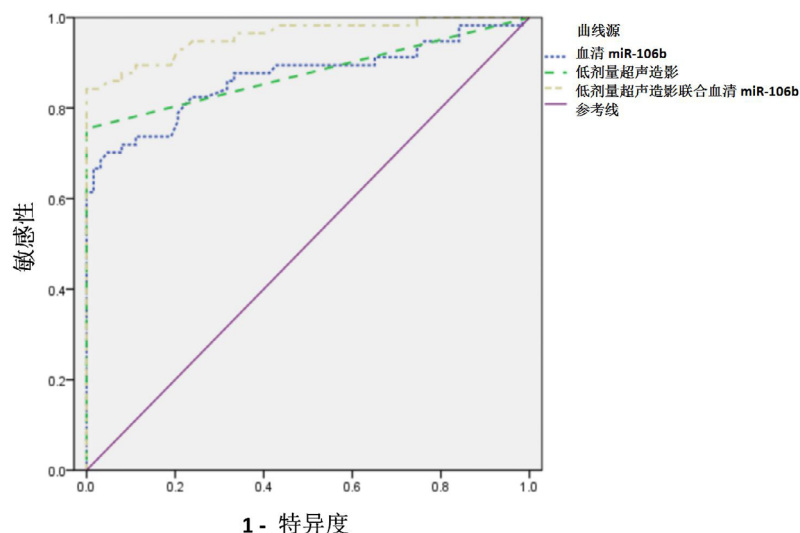


图1 不同诊断方式鉴别诊断肝脏良、恶性占位性病变的ROC曲线图

注：低剂量超声造影联合血清miR-106b中有1项阳性即判定为阳性

表 3 不同诊断方式鉴别诊断肝脏良、恶性占位性病变截断值、敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值

项目	截断值	敏感性 (%)	特异性 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)
血清miR-106b	1.76	61.40	98.41	97.22	73.81
低剂量超声造影	阳性特征	73.68	96.83	95.45	80.26
低剂量超声造影联合血清miR-106b	阳性特征或1.76	89.40	74.60	76.12	88.68

注：低剂量超声造影联合血清 miR-106b 中有 1 项阳性即判定为阳性。

表 4 恶性病变组和良性病变组肝脏占位性病变患者低剂量超声造影特征 [例 (%)]

组别	例数	早增强	高增强	均匀增强	快消退
恶性病变组	57	51 (89.47)	40 (70.18)	22 (38.60)	42 (73.68)
良性病变组	63	12 (19.05)	21 (33.33)	35 (55.56)	4 (6.35)
χ^2 值		59.518	16.252	3.451	57.397
P值		< 0.001	< 0.001	0.063	< 0.001

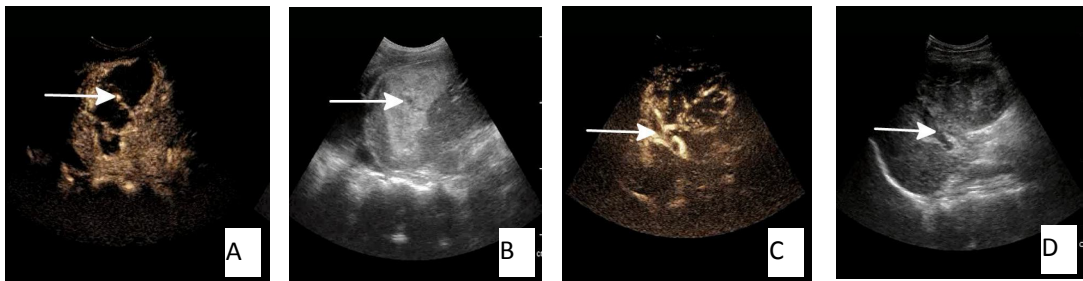


图 2 肝脏良、恶性占位性病变患者低剂量超声造影动脉期图

注：A 为良性病变患者低剂量超声造影图，B 为良性病变患者超声图，C 为恶性病变患者低剂量超声造影图，D 为恶性病变患者超声图；白色箭头所指为病灶处

3 讨论

肝脏肿瘤属于临床常见的肝脏占位性病变，近年来发病率呈现升高趋势，临床主要包括原发性肝癌、肝血管瘤、肝细胞腺瘤及结节性增生等^[3,4]。肝脏良性病变可在任何年龄段发生，差异较大，多为单发病变，常与肝脏实质分界清晰，由于良性和恶性肝脏占位性病变的治疗方法存在较大差异，早期明确肝脏占位病变的性质对于改善患者预后具有重要意义，尤其是部分小肝癌患者通过手术切除可获得长期生存^[5,6]。近年来，随着现代医学技术的发展，越来越多的诊断方法已在临床应用，常规超声检查具有无创性、可重复性及操作便捷等优势，但其无法对形态学进行观察，且对于病变血管形态与血液供应情况无法显示，因此仅能作为临床筛查手段^[7,8]。彩色多普勒超声则可对占位性病变的血流动力学变化进行分析，可弥补常规超声的劣势，但对于血液供应诊断存在一定不足，尤其是对于低流速、血液供应少或位置深的病变无法对内部血流进行探查，造成鉴别诊断的困难^[9,10]。

低剂量超声造影成像技术是临床超声技术发展

的新兴手段，目前在肝脏占位病变的诊断和鉴别诊断中发挥了重要作用。利用造影剂的柔韧性及稳定性优势在机械指数状况下进行造影成像，通过相匹配的脉冲反向谐波技术可进行频域处理，获取由于造影剂形成的谐波信号开展灰阶成像并进行追踪气泡灌注过程，因此可动态显示肿瘤滋养血管与血流灌注情况，对肝脏血流动脉相、门脉相和实质相不同时期开展动态观察，为临床肝脏良、恶性病变的诊断提供依据^[11,12]。肝脏恶性占位性病变患者低剂量超声造影达峰时间和峰值加速时间同肿瘤微血管流量关系密切，其时间越短，提示血流灌注越快，血流量越丰富，对放射治疗越敏感，肿瘤的峰值强度在一定程度上可反映出肿瘤血管密度，从而可反映对放射治疗的敏感性^[13]。还有研究表明，恶性病变病灶组织单位体积微血管同周围背景肝脏组织相比微血管数量增多，管径增粗，因此单位时间进入病变组织的造影剂增加，肿瘤的增强速率变快，同本研究结果相似^[14,15]。有研究表明，肝癌细胞透明样改变也是导致病灶强化不明显的重要原因，在开展肿瘤内微血管密度测量可见到透明细胞区域微血管密

度显著低于一般肿瘤细胞区域,血液供应显著减少,造影剂进入也显著减少,强化不明显^[16-19]。

miRNA属于短链非编码RNA,可进行基因表达的转录后调控,在细胞正常活动及肿瘤发生发展过程中发挥重要的调节作用^[20-22]。miR-106b位于人第7号染色体长臂,其在神经胶质瘤和前列腺癌中表达上调。近年研究表明,肝癌患者癌组织中miR-106b表达较正常肝细胞与正常肝组织显著升高,miR-106b可抑制体内APC(adenomatous polyposis coli)基因的表达,促进了肝脏恶性肿瘤的增殖,其主要是促进肝癌细胞出现上皮间质转化,从而促进转移与侵袭^[23,24]。miR-106b表达量同肝癌细胞恶性程度呈正相关,可缩短恶性肿瘤G₀/G₁间的转换,加速细胞周期且同肝癌分化程度关系密切,在高转移性细胞系中的表达较低转移性细胞系显著增高,主要通过促使肝癌细胞发生上皮间质转化而促进肝癌的侵袭及转移^[25-28]。

本研究优势在于采用物理检查与分子生物学指标两种方法开展肝脏肿瘤的鉴别诊断,提升了临床诊断价值,为临床早期确诊奠定了基础。但本研究样本量少,随访时间短,在肝癌总生存率、无瘤生存率及复发预测方面的价值无法深入研究,因此还需扩大样本量、长期随访深入论证。

综上,低剂量超声造影定量参数联合血清miR-106b水平在肝脏良、恶性占位性病变的诊断中有较好的应用价值。

参考文献

- [1] 张菊珍,涂海斌,林健玲. 超声造影对肝细胞癌微血管侵犯的预测价值[J]. 中华肝胆外科杂志,2019,25(1):30-33.
- [2] 陈敏华,严昆,戴莹,等. 肝超声造影应用指南(中国)(2012年修改版)[J]. 中华超声影像学杂志,2013,22(8):696-722.
- [3] KOHLI S, BHARDWAJ A, KUMARI R, et al. SIRT6 is a target of regulation by UBE3A that contributes to liver tumorigenesis in an ANXA2-dependent manner[J]. Cancer Res,2018,78(3):645-658.
- [4] KUNOVSKY L, KALA Z, SVATON R, et al. Mucinous cystic neoplasm of the liver or intraductal papillary mucinous neoplasm of the bile duct? A case report and a review of literature[J]. Ann Hepatol,2018,17(3):519-524.
- [5] SAITO A, KONISHI K, FUKUNAGA M, et al. A case of chemotherapy with FOLFOXIRI plus cetuximab for liver metastasis of sigmoid colon cancer[J]. Gan To Kagaku Ryoho,2018,45(3):507-509.
- [6] Menesy A N, Ahmed N A, Elaraman M M, et al. Golgi protein 73 versus serum α -fetoprotein as tumor markers for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C cirrhosis[J]. Egyptian Liver J,2018,8(1):17-22.
- [7] HERMOSO-DURÁN S, GARCÍA-RAYADO G, CEBALLOS-LAITA L, et al. Thermal liquid biopsy (TLB) focused on benign and premalignant pancreatic cyst diagnosis[J]. J Pers Med,2020,11(1):25.
- [8] 刘利平,崔荣荣,杨婧,等. 甲状腺癌超声造影及二维超声特征与颈部淋巴结转移的关系探讨[J]. 中华内分泌外科杂志,2019,13(1):26-30.
- [9] KWON D H, PACIOREK A, MULVEY C K, et al. Periprocedural management of patients undergoing liver resection or embolotherapy for neuroendocrine tumor metastases[J]. Pancreas,2019,48(4):496-503.
- [10] ABRISHAMI A, KHALILI N, KOORAKI S, et al. Evaluation of cross-sectional imaging features that aid in the differentiation of benign and malignant splenic lesions[J]. Eur J Radiol,2021,136:109549.
- [11] 叶显俊,胡蕾,何年安,等. Logistic回归模型评价常规超声及超声造影对胆管细胞癌与肝细胞癌的鉴别诊断价值[J]. 临床肝胆病杂志,2019,35(11):2502-2507.
- [12] DESDOUETS C, AVILA M A. Inhibiting cytokinesis in the liver: a new way to reduce tumor development[J]. Gastroenterology, 2018,154(5):1229-1231.
- [13] OKAHATAY, SHIMADA K, YOSHIZAWA J, et al. Diagnosis of reactive lymphoid hyperplasia of the liver and difficulty in its differentiation from a malignant tumor: a case report[J]. Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi,2018,115(7):670-676.
- [14] 尹珊珊,姜彬彬,崔秋丽,等. 神经内分泌肿瘤肝转移超声造影表现与分化程度的关系初探[J]. 中华超声影像学杂志,2019,28(2):108-113.
- [15] HA Y, KIM D, HAN S, et al. Sarcopenia predicts prognosis in patients with newly diagnosed hepatocellular carcinoma, independent of tumor stage and liver function[J]. Cancer Res Treat,2018,50(3):843-851.
- [16] Kok B, LESTER E L W, LEE W M, et al. Acute liver failure from tumor necrosis factor- α antagonists: report of four cases and literature review[J]. Dig Dis Sci,2018,63(6):1654-1666.
- [17] LINDNER J R, BELCIK T, WIDLANSKY M, et al. Contrast-enhanced ultrasound detects changes in microvascular blood flow in adults with sickle cell disease[J]. PLoS One,2019,14(7):e0218783.
- [18] EL-ALI A M, MCCORMICK A, THAKRAR D, et al. Contrast-enhanced ultrasound of congenital and infantile hemangiomas: preliminary results from a case series[J]. AJR Am J of Roentgenol,2020,214(3):658-664.
- [19] LERCHBAUMER M H, AUER T A, MARTICORENA G S, et al. Diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in testicular pathologies: single-center results[J]. Clin Hemorheol Microcirc,2019,73(2):347-357.
- [20] VERNUCCIO F, PORRELLO G, CANNELLA R, et al. Benign and malignant mimickers of infiltrative hepatocellular carcinoma: tips and tricks for differential diagnosis on CT and MRI[J]. Clin Imaging,2021,70:33-45.
- [21] CONSTANTINESCU C, SAFTOIU A. A brief report on EFSUMB guidelines and recommendations for elastography and contrast-enhanced ultrasound[J]. Med Ultrason,2019,21(1):5-7.
- [22] EMELIANOV S. Light, sound, nanobubbles: new approach to contrast-enhanced ultrasound and photoacoustic imaging[J]. J Acoust Soc Am,2019,145(3):1779.
- [23] FATIMA M, YOUNUS S, MAQSOOD H, et al. Diagnostic accuracy

- of strain ultrasound elastography in differentiating benign and malignant thyroid nodules, taking histopathology as gold standard[J]. Int J Med Sci, 2021, 9(2): 347-353.
- [24] VIDONI A, PRESSNEY I, SAIFUDDIN A. Paediatric bone lesions: diagnostic accuracy of imaging correlation and CT-guided needle biopsy for differentiating benign from malignant lesions[J]. Br J Radiol, 2021, 94(1120): 20201234.
- [25] MAHAJAN S, SHAHA A, GREWAL RK. Incidental detection of medullary thyroid carcinoma by 68Ga-DOTATATE PET/CT in a patient with neuroendocrine tumor liver metastases[J]. Clin Nucl Med, 2018, 43(2): 136-138.
- [26] AIDA T, SHIOBARA M, WAKATSUKI K, et al. A case of transverse colon cancer with liver metastasis and tumor thrombosis of portal vein effectively treated with chemotherapy[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2018, 45(2): 374-376.
- [27] KELLER A, BIALECKI P, WILHELM T J, et al. Diffuse reflectance spectroscopy of human liver tumor specimens - towards a tissue differentiating optical biopsy needle using light emitting diodes[J]. Biomed Opt Express, 2018, 9(3): 1069-1081.
- [28] 范培丽, 王文平, 曹佳颖, 等. 超声造影对肝脏异型增生结节伴癌变的诊断价值[J]. 中华超声影像学杂志, 2018, 27(12): 1042-1047.
- 收稿日期: 2020-04-22

张敏, 刘华丽, 胡丽佳. 低剂量超声造影联合血清微小RNA-106b鉴别肝脏良、恶性占位性病变的价值[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2021, 13(2): 63-68.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊来稿有关著作权事项

《中国肝脏病杂志(电子版)》为国家卫生健康委员会主管、人民卫生出版社有限公司主办的国家级医学科技期刊。为了保护作者和杂志的合法权益, 避免引起著作权纠纷, 根据《中华人民共和国著作权法》和相关法规及人民卫生出版社有限公司相关规定, 在本刊刊登文章的作者(著作权人)必须在文章刊登前签署《人民卫生出版社系列杂志论文著作权转让协议书》, 否则不能采用。特此声明。

本刊《人民卫生出版社系列杂志论文著作权转让协议书》, 请见 <http://zggbzz.j-ditan.com/Articles/Show.aspx?Mid=1012101108558051257&ID=2248> 下载专区栏目。

作者对来稿的真实性及科学性负责。依照《中华人民共和国著作权法》有关规定, 本刊可对来稿做文字修改、删节。凡有涉及原意的修改, 则提请作者考虑。修改稿逾期2个月不寄回者, 视作自动撤稿。

来稿一经接受刊登, 由作者亲笔签署《人民卫生出版社系列杂志论文著作权转让协议书》, 专有使用权即归人民卫生出版社有限公司所有; 人民卫生出版社有限公司有权以电子期刊等方式出版刊登该论文, 未经人民卫生出版社有限公司同意, 该论文的任何部分不得转载他处。

本刊编辑部