

肝脏超声血流参数联合血清微小 RNA-1203 预测乙型肝炎病毒相关性肝癌患者肝动脉化疗栓塞术疗效的研究

张翠霞*, 刘宗杰, 房勤茂, 邓荷萍, 隋鑫

河北医科大学附属第三医院 超声诊断科, 河北 石家庄 050000

【摘要】 目的 观察肝脏超声血流参数联合血清微小 RNA-1203 (microRNA-1203, miR-1203) 对乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 相关性肝癌患者肝动脉化疗栓塞术 (transcatheter arterial chemoembolization, TACE) 疗效的预测价值。方法 选取河北医科大学附属第三医院 2019 年 8 月至 2022 年 8 月收治的 113 例 HBV 相关性肝癌患者作为研究对象, 研究方法为前瞻性研究, 于治疗前收集患者基线资料, 行肝脏超声检查, 记录血流参数, 检测患者血清 miR-1203 水平, 实施 TACE 治疗, 评估疗效, 根据疗效评估结果, 将完全缓解+部分缓解+稳定患者纳入缓解组, 将进展患者纳入未缓解组。采用多因素 Logistic 回归分析检验超声血流参数、血清 miR-1203 与 HBV 相关性肝癌患者 TACE 疗效的关系, 并绘制受试者操作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC 曲线), 分析超声血流参数联合血清 miR-1203 对 HBV 相关性肝癌患者 TACE 疗效的预测效能。结果 113 例 HBV 相关性肝癌患者中, 有 85 例缓解, 纳入缓解组, 有 28 例未缓解, 纳入未缓解组。初步比较未缓解组与缓解组的基线资料、超声血流参数及 miR-1203 水平后, 经多因素 Logistic 回归分析结果显示, Child-Pugh 分级 B 级, 病灶最大直径长, 天冬氨酸转氨酶 (aspartate transaminase, AST)、丙氨酸转氨酶 (alanine transaminase, ALT)、肝脏阻力指数 (resistance index, RI)、肝脏搏动指数 (pulse index, PI)、miR-1203 相对表达量高水平是 TACE 治疗后未缓解的危险因素 ($P < 0.05$); 肝脏最大血流速度 (peak systolic velocity, PSV) 高是 TACE 治疗后未缓解的保护因素 ($P < 0.05$)。绘制 ROC 曲线结果显示 PI、RI、PSV、超声血流参数联合、血清 miR-1203 单项及四项指标联合预测 HBV 相关性肝癌患者 TACE 疗效的曲线下面积分别为 0.771、0.764、0.722、0.855、0.753、0.892, 均 > 0.70 , 均有一定的预测价值。结论 HBV 相关性肝癌患者行 TACE 治疗后未缓解与多种因素有关, 其中超声血流参数、血清 miR-1203 可作为预测疗效的有效手段。

【关键词】 肝癌; 乙型肝炎病毒; 肝动脉化疗栓塞术; 阻力指数; 搏动指数; 最大血流速度; 微小 RNA-1203; 疗效

The study on hepatic ultrasound blood flow parameters combined with serum microRNA-1203 in the prediction of efficacy of transcatheter arterial chemoembolization in patients with hepatitis B virus related liver cancer

Zhang Cuixia*, Liu Zongjie, Fang Qinmao, Deng Heping, Sui Xin

Department of Ultrasound Diagnosis, the Third Affiliated Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei, China

*Corresponding author; Zhang Cuixia, E-mail: azezi1509915@163.com

【Abstract】 Objective To observe the predictive value of liver ultrasound blood flow parameters combined with serum microRNA-1203 (miR-1203) for the efficacy of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in patients with hepatitis B virus (HBV) related liver cancer. **Method** 113 patients with HBV related liver cancer treated in the Third Affiliated Hospital of Hebei Medical University from August 2019 to August 2022 were

基金项目: 河北省医学科学研究课题计划 (20190658)

* 通信作者: 张翠霞, E-mail: azezi1509915@163.com

selected as the study subjects. The study method was prospective study, baseline data of patients were collected before treatment, liver ultrasound was performed, the blood flow parameters were recorded, serum miR-1203 levels of patients were detected, TACE was performed and its efficacy was evaluated. According to the evaluation results of efficacy, patients with complete remission + partial remission + stable were included in the remission group, while patients with progression were included in the non remission group. The relationship between ultrasound blood flow parameters, serum miR-1203 and efficacy of TACE in patients with HBV related liver cancer was examined by multivariate Logistic regression analysis, and the predictive effect of ultrasound blood flow parameters combined with serum miR-1203 on the efficacy of TACE in patients with HBV related liver cancer was analyzed by the receiver operating characteristic curve (ROC curve). **Result** Among 113 patients with HBV related liver cancer, 85 cases had remission, included in the remission group, and 28 cases did not have remission, included in the non remission group. After preliminary comparing the baseline data, ultrasound blood flow parameters and miR-1203 levels between the non remission group and the remission group, multivariate Logistic regression analysis showed that Child-Pugh grade B, the maximum diameter of the lesion, high levels of relative expression of aspartate transaminase (AST), alanine transaminase (ALT), resistance index (RI), pulse index (PI) and miR-1203 were the risk factors for non remission after TACE ($P<0.05$); high peak systolic velocity (PSV) was a protective factor for non remission after TACE ($P<0.05$). The ROC curve showed that the area under the curve of PI, RI, PSV, combined ultrasound blood flow parameters, serum miR-1203 single and 4 combined indicators for predicting the efficacy of TACE in patients with HBV related liver cancer were 0.745, 0.753, 0.736, 0.829, 0.770 and 0.878, respectively, all >0.70 , and all had certain predictive value. **Conclusion** The rate of non remission in patients with HBV related liver cancer after TACE treatment is related to many factors, among them, ultrasound blood flow parameters and serum miR-1203 can be used as effective methods in predicting the efficacy.

【Key words】 Liver cancer; Hepatitis B virus; Transcatheter arterial chemoembolization; Resistance index; Pulsatility index; Maximum blood flow velocity; MicroRNA-1203; Efficacy

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)是肝癌发生的主要病因之一,HBV相关性肝癌具有病情发展快的特点,目前临床首选治疗方法仍然是根治性切除术,但因肝癌早期症状不明显,多数患者确诊时已失去手术治疗机会,仅可为患者实施肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)治疗。有研究指出,TACE对中期肝癌患者有一定疗效^[1],但仍有部分患者的肿瘤进展未得到有效控制,即为治疗无效^[2]。探讨TACE疗效的有效预测指标,有利于为治疗方案的改善提供可参考的意见,对降低患者预后不良风险有重要意义。高雨菡等^[3]研究认为,彩超检查对评估肿瘤患者病情有一定意义,可通过血流参数反映患者治疗难度及预后情况,也可用于疗效评价。此外,国内相关研究还指出,微小RNA-1203(microRNA-1203, miR-1203)可通过调节肿瘤相关基因表达,影响癌细胞生长,与肿瘤治疗效果密切相关^[4]。符强等^[5]发现 miR-1203 高表达促进肝细胞癌转移。而 LUO 等^[6]指出下调 miR-1203 可抑制非小细胞肺癌进展。由上述研究推测,miR-1203 可能作为预测肝癌预后的指标或可能是临床治疗恶性肿瘤

的新靶点。基于此,本研究进一步观察肝脏超声血流参数联合血清 miR-1203 对 HBV 相关性肝癌患者 TACE 疗效的预测价值。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2019 年 8 月至 2022 年 8 月收治的 113 例 HBV 相关性肝癌患者作为研究对象,其中有 85 例(75.22%)缓解(其中 5 例完全缓解,32 例部分缓解,48 例疾病稳定),纳入缓解组;有 28 例(24.78%)未缓解,纳入未缓解组。研究方法为前瞻性研究,年龄 47~68 岁,平均(55.22±6.69)岁;男 94 例,女 19 例;Child-Pugh 分级^[7]A 级 64 例,B 级 49 例;病灶最大直径 3~7 cm,平均(4.65±0.75)cm。我院医学伦理委员会批准本研究[伦审 2019 第(075)号],患者及家属签署知情同意书。纳入标准:①符合 HBV 感染诊断标准^[8];②符合肝癌诊断标准^[9];③初次发病;④美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)体能状况评分^[10]≤1 分;⑤仅有肝内病灶,且肝内病灶数目≤3 个;⑥预估生存时间>90 d。排除标准:①Child-Pugh 分级为 C 级(肝脏储备功

能进行量化评分 ≥ 10 分);弥漫型肝癌患者;②有下腔静脉或门静脉主干癌栓;③合并其他肝炎病毒感染患者;④入组前1个月接受过放化疗治疗的患者;⑤有肝外脏器转移的患者。

1.2 基线资料收集 入院时记录患者年龄、性别、Child-Pugh 分级、肝癌病理分型、病灶最大直径、ECOG 体能状况评分、肝内病灶数目、分化程度、合并肝硬化情况、HBV DNA;并记录TACE 治疗次数、患者治疗前总胆红素水平、凝血酶原活动度、肝功能。Child-Pugh 分级:参照有关文献评估,A 级代表 5~6 分,治疗风险度小,预后好,1~2 年存活率达 85%~100%;B 级代表 7~9 分,治疗风险度中等,1~2 年存活率达 60%~80%^[5]。肝癌病理分型:经手术标本病理学检查结果评估,分为肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC)、肝内胆管癌 (intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC) 及 HCC-ICC 混合型。病灶最大直径、肝内病灶数目、分化程度:由计算机断层扫描(computed tomography, CT)、磁共振成像检查或病理学检查评估。ECOG 体能状况评分:0 分代表活动能力完全正常,与起病前活动能力无任何差异,1 分代表能自由走动及从事轻体力活动,包括一般家务或办公室工作,但不能从事较重的体力活动。HBV DNA:采用罗氏诊断产品有限公司提供的 HBV 检测试剂盒检测 HBV DNA 水平,检测方法选用 COBAS TaqMan 聚合酶链反应法。总胆红素水平及肝功能检测:抽取患者空腹静脉血 3 ml,以 3000 r/min、8 cm 离心半径离心 10 min,取血清,采用迈瑞 MR-96A 全自动生化分析仪检测总胆红素水平、天冬氨酸转氨酶(aspartic transaminase, AST)水平、丙氨酸转氨酶(alanine transaminase, ALT)水平。凝血酶原活动度:抽取患者空腹静脉血 3 ml,采用达承医疗设备(上海)有限公司 CS-5100 型全自动凝血分析仪检测凝血酶原活动度。

1.3 超声检测血流参数 仪器选用美国 GE 公司 Logiq 9 彩色多普勒超声诊断及配套凸阵探头,探头频率为 3.5~5 MHz,患者取平卧位,用超声探查患者肝内病灶,观察病灶位置、大小、形态,记录血流参数:肝脏阻力指数(resistance index, RI)、肝脏搏动指数(pulse index, PI)及肝脏最大血流速度(peak systolic velocity, PSV),检测 2~3 次,取平均值。

1.4 miR-1203 检测 抽取患者空腹肘静脉血 3 ml,以 4500 r/min 的速度、8 cm 的离心半径离心 10 min,

取血清,试剂盒由北京全式金生物技术有限公司提供。采用 RNA 提取试剂盒提取血清总 RNA,应用 Nanodrop2000c 超微量分光光度计检测 RNA 纯度与浓度。取 1 μ g RNA,采用反转录试剂盒进行反转录, RNA 反应条件:42 $^{\circ}$ C 15 min, 95 $^{\circ}$ C 3 min。反应体系:5 \times gDNA 缓冲液 2 μ l, 10 \times 反转录酶缓冲液 2 μ l, 一步法 RT 酶混合物 1 μ l, FQ-RT 引物混合物 2 μ l, RNA (2 μ g), 无酶无菌水补足至 20 μ l。引物由上海生工生物工程股份有限公司设计,序列为:正向引物 5'-GGGTGTTTACGCTCTTCAG-3', 反向引物 5'-GCATCGACTAGCTGACTACG-3'; U6 正向引物 5'-GCTTCGGCAGCACATATACT-3', 反向引物 5'-GTGCAGGTCCTCCAGGTATTC-3'。合成 cDNA,采用 ABI 7500 Fast Star 定量 PCR 仪进行实时荧光定量聚合酶链反应,反应条件:95 $^{\circ}$ C 2 min, 95 $^{\circ}$ C 30 s, 58 $^{\circ}$ C 30 s, 72 $^{\circ}$ C 30 s, 循环 40 次。反应体系:10 \times PCR 缓冲液 2.5 μ l, MgSO₄ 2.5 μ l, dNTPs 2.5 μ l。正反向引物各 0.5 μ l, cDNA 2 μ l, 无酶无菌水补足至 25 μ l。采用 2- $\Delta\Delta$ Ct 法计算 miR-1203 相对表达量。

1.5 TACE 疗效评估 患者均不行免疫及靶向治疗,行 TACE 治疗,首次介入手术后每隔 1 个月复查 CT 或磁共振成像,若患者病灶内碘化油聚集面积不足病灶 1/3,或病灶见强化、增大、新发病灶等,继续于间隔 1 个月后进行 TACE 治疗,在行 TACE 治疗 2~3 次后,于治疗结束 1 个月行 CT 检查或磁共振成像检查,参照实体瘤疗效评估标准评估疗效,下述情况维持 4 周以上可判定。其中,完全缓解:病灶消失。部分缓解:靶病灶长径较基线水平减少 $\geq 30\%$ 。稳定:靶病灶长径较基线水平减少 $<30\%$,增加 $<20\%$ 。进展:出现新病灶或靶病灶长径较基线水平增加 $\geq 20\%$ ^[11]。总缓解率=[(完全缓解+部分缓解+稳定)/总例数] $\times 100\%$ 。根据疗效评估结果,将完全缓解+部分缓解+稳定患者纳入缓解组,将进展患者纳入未缓解组。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 24.0 处理数据,全部计量资料均经 Shapiro-Wilk 正态性检验,符合正态分布均以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间用独立样本 *t* 检验;例(%)表示计数资料,组间比较用 χ^2 检验;等级资料采用秩和检验。采用多因素 Logistic 回归分析检验超声血流参数、血清 miR-1203 与 HBV 相关性肝癌患者 TACE 疗效的关系;

绘制受试者操作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC 曲线), 得到曲线下面积(area under the curve, AUC), 检验超声血流参数联合血清 miR-1203 对 HBV 相关性肝癌患者 TACE 疗效的预测价值, AUC<0.50 表示无预测效能, $0.50 \leq AUC < 0.70$ 表示预测效能较低, $0.70 \leq AUC < 0.90$ 表示预测效能中等, $AUC \geq 0.90$ 表示预测效能高。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 缓解组与未缓解组基线资料、超声血流参数及 miR-1203 比较 未缓解组 Child-Pugh 分级 B 级占比高于缓解组, 病灶最大直径长于缓解组, AST、ALT、PI、RI、miR-1203 相对表达量高于缓解组, PSV 低于缓解组, 差异有统计学意义(P<0.05); 两组年龄、性别、肝癌病理分型、ECOG 体能状况评分、肝内病灶数目、分化程度、合并肝硬化情况、HBV DNA、TACE 治疗次数、总胆红素水平、凝血酶原活动度比较, 差异无统计学意义(P>0.05)。见表 1。

2.2 多因素 Logistic 回归分析检验各主要指标与 HBV 相关性肝癌患者 TACE 疗效的关系 将初步基线资料比较结果提示差异有统计学意义的 Child-Pugh 分级、病灶最大直径、AST、ALT、PI、RI、PSV、miR-1203 相对表达量纳入作为自变量, 变量赋值见表 2, 将 TACE 疗效作为因变量(1=未缓解, 0=缓解), 经多因素 Logistic 回归分析检验结果显示, Child-Pugh 分级 B 级, 病灶最大直径长, AST、ALT、PI、RI、miR-1203 相对表达量高水平是 TACE 治疗后未缓解的危险因素(P<0.05); PSV 高是 TACE 治疗后未缓解的保护因素(P<0.05)。见表 3。

表 1 缓解组与未缓解组基线资料、超声血流参数及 miR-1203 相对表达量比较

项目	未缓解组 (n=28)	缓解组 (n=85)	$t/\chi^2/Z$ 值	P 值
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	56.14±6.71	54.92±6.68	0.837	0.404
性别[例(%)]			0.000 ^a	1.000 ^a
男	23(82.14)	71(83.53)		
女	5(17.86)	14(16.47)		
Child-Pugh 分级 [例(%)]			2.564	0.010
A 级	10(35.71)	54(63.53)		
B 级	18(64.29)	31(36.47)		

续表 1

项目	未缓解组 (n=28)	缓解组 (n=85)	$t/\chi^2/Z$ 值	P 值
肝癌病理分型[例(%)]			3.392 ^a	0.183 ^a
HCC	21(75.00)	74(87.06)		
ICC	4(14.29)	9(10.59)		
HCC-ICC 混合型	3(10.71)	2(2.35)		
病灶最大直径 ($\bar{x} \pm s$, cm)	5.74±1.02	4.29±0.67	8.643	<0.001
ECOG 体能状况评分 [例(%)]			0.213 ^a	0.644 ^a
0 分	6(21.43)	13(15.29)		
1 分	22(78.57)	72(84.71)		
肝内病灶数目 ($\bar{x} \pm s$, 个)	2.14±0.51	2.27±0.48	1.224	0.224
分化程度[例(%)]			0.874 ^a	0.646 ^a
低分化	3(10.71)	15(17.65)		
中分化	10(35.71)	30(35.29)		
高分化	15(53.57)	40(47.06)		
肝硬化[例(%)]			0.024	0.877
合并	10(35.71)	29(34.12)		
未合并	18(64.29)	56(65.88)		
HBV DNA ($\bar{x} \pm s$, U/ml)	5.02±1.13	4.94±0.97	0.363	0.717
TACE 治疗次数 ($\bar{x} \pm s$, 次)	2.57±0.51	2.40±0.49	1.576	0.118
总胆红素 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	83.41±5.21	77.61±23.94	1.269	0.207
凝血酶原活动度 ($\bar{x} \pm s$, %)	62.15±6.84	64.76±6.18	1.887	0.062
AST($\bar{x} \pm s$, U/L)	99.16±13.58	83.69±12.06	5.704	<0.001
ALT($\bar{x} \pm s$, U/L)	79.84±9.72	72.36±11.01	3.205	0.002
PI($\bar{x} \pm s$)	0.91±0.14	0.81±0.08	3.599	<0.001
RI($\bar{x} \pm s$)	0.49±0.11	0.40±0.09	4.341	<0.001
PSV($\bar{x} \pm s$, cm/s)	9.18±0.99	10.02±1.04	3.741	<0.001
miR-1203 相对表达量 ($\bar{x} \pm s$)	1.51±0.42	1.09±0.37	5.040	<0.001

注: a, 采用连续校正卡方检验。ALT, 丙氨酸转氨酶; AST, 天冬氨酸转氨酶; ECOG, 美国东部肿瘤协作组; HBV, 乙型肝炎病毒; HCC, 肝细胞癌; ICC, 肝内胆管癌; PI, 肝脏搏动指数; PSV, 肝脏最大血流速度; RI, 肝脏阻力指数; TACE, 肝动脉化疗栓塞术。

表 2 自变量赋值情况

自变量	变量说明	赋值情况
Child-Pugh 分级	分类变量	B 级="1", A 级="0"
病灶最大直径	连续变量	-
AST	连续变量	-
ALT	连续变量	-
PI	连续变量	-
RI	连续变量	-
PSV	连续变量	-
miR-1203 相对表达量	连续变量	-

注: ALT, 丙氨酸转氨酶; AST, 天冬氨酸转氨酶; PI, 肝脏搏动指数; PSV, 肝脏最大血流速度; RI, 肝脏阻力指数。

表3 多因素 Logistic 回归分析检验各主要指标与 HBV 相关性肝癌患者 TACE 疗效的关系

指标	β	SE	Wald 值	P 值	OR	95%置信区间
Child-Pugh 分级	1.143	0.454	6.329	0.012	3.135	1.287~7.638
病灶最大直径	2.148	0.437	24.129	<0.001	8.564	3.635~20.175
AST	0.097	0.022	18.782	<0.001	1.101	1.054~1.151
ALT	0.088	0.023	14.782	<0.001	1.092	1.044~1.142
PI	10.514	2.657	15.660	<0.001	36 835.554	201.685~6 727 602.006
RI	10.114	2.776	13.272	<0.001	24 686.159	106.979~5 696 492.382
PSV	-0.797	0.237	11.342	<0.001	0.450	0.283~0.717
miR-1203 相对表达量	2.811	0.672	17.493	<0.001	16.621	4.453~62.041

注:ALT,丙氨酸转氨酶;AST,天冬氨酸转氨酶;PI,肝脏搏动指数;PSV,肝脏最大血流速度;RI,肝脏阻力指数。

2.3 超声血流参数、血清 miR-1203 预测 HBV 相关性肝癌患者 TACE 疗效的 ROC 曲线结果 将 PI、RI、PSV、miR-1203 相对表达量作为检验变量,将 TACE 疗效作为状态变量(1=未缓解,0=缓解),绘制 ROC 曲线(图 1)发现 PI、RI、PSV、超声血流参数联合、血清 miR-1203 单项及四项指标联合预测 HBV 相关性肝癌患者 TACE 疗效的 AUC 分别为 0.771、0.764、0.722、0.855、0.753、0.892,均>0.70,均有一定预测价值,各检验变量对应的 cut-off 值、特异度、敏感度等相关参数详见表 4。

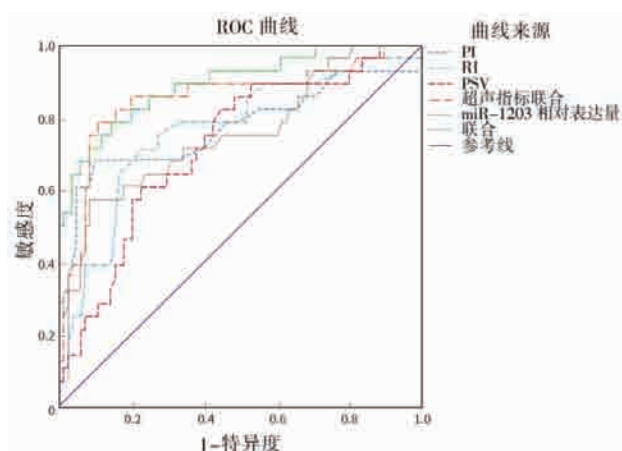


图 1 超声血流参数、血清 miR-1203 预测 HBV 相关性肝癌患者 TACE 疗效的 ROC 曲线图

注:PI,肝脏搏动指数;PSV,肝脏最大血流速度;RI,肝脏阻力指数。

3 讨论

研究指出,正常肝组织仅有 25%的血供来自肝动脉,而肝癌病灶有 95%的血供来自肝动脉,行 TACE 治疗可阻断肝动脉血供,进而减少肿瘤细胞供血,促使肿瘤细胞发生缺血性坏死,而对正常肝组织的影响相对较小^[12]。此外,赵剑等^[13]研究结果显示,TACE 治疗过程中应用含化疗药的碘化油,碘化油可长时间在肝癌病灶中滞留,发挥持续杀死肿瘤细胞的作用。由此得出,TACE 在肝癌治疗中有一定应用优势。

但近年来有关研究指出肝癌患者行 TACE 治疗的获益仍不理想,于洋等^[14]研究结果显示,TACE 治疗仍有一定局限,行 TACE 治疗后,总缓解率仅有 62.26%。本研究结果也显示 113 例 HBV 相关性肝癌患者的总缓解率达 75.22%,高于该研究结果,可能与本研究仅纳入巴塞罗那分期 B 期患者有关。为进一步改善肝癌患者的治疗水平,本研究初步比较未缓解组与缓解组基线资料、超声血流参数及 miR-1203 水平后,经多因素 Logistic 回归分析检验结果显示,Child-Pugh 分级 B 级,病灶最大直径长,AST、ALT、PI、RI、miR-1203 相对表达量高水平是 TACE 治疗后未缓解的危险因素,PSV 高是 TACE 治疗后未缓解的保护因素。

表 4 超声血流参数、血清 miR-1203 预测 HBV 相关性肝癌患者 TACE 疗效的 ROC 曲线检验结果

检验变量	AUC	cut-off 值	AUC 的 95%置信区间	标准误	P 值	特异度	敏感度	约登指数
PI	0.771	0.905	0.649~0.894	0.062	<0.001	0.906	0.679	0.585
RI	0.764	0.465	0.655~0.873	0.056	<0.001	0.776	0.714	0.490
PSV	0.722	9.345	0.615~0.830	0.055	<0.001	0.776	0.607	0.383
超声指标联合	0.855	-	0.760~0.950	0.048	<0.001	0.894	0.786	0.680
miR-1203 相对表达量	0.753	1.575	0.641~0.864	0.057	<0.001	0.918	0.571	0.489
四项指标联合	0.892	-	0.819~0.966	0.038	<0.001	0.859	0.786	0.645

注:PI,肝脏搏动指数;PSV,肝脏最大血流速度;RI,肝脏阻力指数。

刘开才等^[15]研究结果显示,Child-Pugh 分级是影响 TACE 治疗效果及患者预后的主要因素。本研究与该研究结论一致,分析原因在于,Child-Pugh 分级主要反映患者治疗风险度及预后不良风险,B 级患者治疗风险度较大,预后不良风险较高,行 TACE 治疗的效果较差,易发生未缓解。薄飞^[18]研究结果显示,肝功能 AST、ALT 异常与原发性肝癌预后有关,肿瘤平均直径可影响患者总生存率。本研究与上述研究结论一致,分析原因在于,病灶最大直径长、AST 及 ALT 高可反映出肝癌患者肿瘤进展程度高,肝功能受损较严重,而行 TACE 治疗仍难以彻底清除病灶,并对患者残余肝功能进一步造成损伤,患者易发生治疗后未缓解。而上述研究将患者肝癌病理特征作为病情、治疗效果及预后的预测手段,各项指标用于预测 TACE 疗效尚有不足,预测敏感度、特异度尚不理想,本研究进一步探讨肝脏超声血流参数联合血清 miR-1203 与 TACE 疗效的关系,以期肝癌患者治疗效果的预测提供新的辅助手段,在研究方法上有一定创新性。

既往研究证实,彩超检查可监测肝脏血流情况,对评估肝实质状况有一定价值^[17]。本研究显示未缓解组 PI 及 RI 高、PSV 低,可反映出其肝静脉血流速度慢、肝静脉细小,多与肝细胞肿胀、肝内纤维结缔组织增生有关,此类患者因肝功能受损较重,并有肝纤维化进程,行 TACE 治疗的风险较高,且不易清除病变^[18]。miR-1203 被证实肝癌患者中呈现异常高表达,与患者多项病理特征密切相关,可发挥调控 Bax 和 Bcl-2 蛋白表达的作用,通过下调 Bax 和 Bcl-2 蛋白表达,促使 HepG2.2.15 细胞发挥作用,加速 HBV 复制及肝癌病情进展^[19-20]。未来可将 miR-1203 作为肝癌治疗的新靶点。

绘制 ROC 曲线发现,超声血流参数、血清 miR-1203 单项及四项指标联合预测 HBV 相关性肝癌患者 TACE 疗效的 AUC 均 >0.70 ,均有一定预测价值,且以联合预测的 AUC 最大,说明超声血流参数联合血清 miR-1203 水平对 TACE 治疗效果有较高的预测价值。临床可根据肝癌患者治疗前超声血流参数、血清 miR-1203 水平,为患者应用新型化疗药物及栓塞材料,并可联合序贯疗法,以尽可能提高疗效。而因本研究未能纳入患者的白蛋白、余肝体积、肝癌标志物水平等资料,结论

尚有局限,应增加上述资料分析,以期肝癌患者 TACE 治疗效果的预测提供多种手段。

综上所述,HBV 相关性肝癌患者行 TACE 治疗后未缓解与多种因素有关,其中超声血流参数、血清 miR-1203 可作为预测疗效的有效手段,临床可根据肝癌患者治疗前超声血流参数、血清 miR-1203 水平,改进患者治疗方案,提高患者总缓解率。

参考文献

- [1] 杨耕夫,余松远.微波消融/阿帕替尼治疗中晚期肝细胞癌的研究进展[J/CD].消化肿瘤杂志(电子版),2019,11(3):190-194.
- [2] 张浩,卢立杰,潘佳佳.TACE 联合塞来昔布和醋酸奥曲肽对中期及进展期肝癌疗效及预后的影响[J].重庆医学,2021,50(23):4083-4086,4090.
- [3] 高雨茜,王莹,薛华丹.影像学在神经内分泌肿瘤合并肝转移患者早期治疗评价中的作用:从解剖学到功能学[J].中国医学科学院学报,2021,43(6):6.
- [4] 游长金,邓娟,崔俐莉.MRI 参数联合血清 MIF,miR-1203 在肝细胞肝癌早期诊断中的价值及与疗效的关系[J].中国医师杂志,2021,23(5):6.
- [5] 符强,季国忠.miR-1203 对肝细胞性肝癌的转移调控及预后预测[J].中国临床研究,2017,30(12):1616-1620.
- [6] LUO T, YAN L, LIU H. LINC00632 inhibits the malignant development of non-small cell lung cancer by downregulating miR-1203[J]. J BUON, 2020, 25(3):1517-1524.
- [7] ZOU H, TAO Y M, WANG Z. Integration of Child-Pugh score with future liver remnant yields improved prediction of liver dysfunction risk for HBV-related hepatocellular carcinoma following hepatic resection[J]. Oncol Lett, 2017, 13(5):3631-3637.
- [8] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)[J/CD].中国医学前沿杂志(电子版),2011,3(1):66-82.
- [9] 中华预防医学会肝胆胰疾病预防与控制专业委员会,中国研究型医院学会肝病专业委员会,中华医学会肝病学分会,等.原发性肝癌的分层筛查与监测指南(2020版)[J/CD].肝癌电子杂志,2021,8(1):1-15.
- [10] BERSANELLI M, BRIGHENTI M, BUTI S, et al. Patient performance status and cancer immunotherapy efficacy:a meta-analysis[J]. Med Oncol, 2018, 35(10):132.
- [11] WATANABE H, OADA M, KAJI Y, et al. New response evaluation criteria in solid Tumours-Revised RECIST Guideline (Version 1.1)[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2009, 36 (13):2495-2501.
- [12] 潘杨军,王耀,章喜林,等.肝细胞肝癌组织中硫氧还蛋白 9 表达水平与经肝动脉化疗栓塞术治疗疗效的关系 [J]. 介

- 入放射学杂志, 2021, 30(4):5.
- [13] 赵剑, 吴涯昆, 田银生. CT联合MRI评估原发性肝癌患者的介入及分子靶向治疗效果 [J]. 分子影像学杂志, 2021, 44(1):41-46.
- [14] 于洋. 肝动脉化疗栓塞术联合阿帕替尼对原发性肝癌患者疾病缓解率,免疫功能的影响[J]. 黑龙江医药科学, 2023, 46(2):2.
- [15] 刘开才, 吕维富, 周春泽, 等. TACE治疗原发性肝细胞癌合并门静脉癌栓疗效及影响因素[J]. 中国介入影像与治疗学, 2018, 15(6):331-336.
- [16] 薄飞, 王燕, 杜建文. 白蛋白-胆红素评分, 吡啶管绿 15 min清除率与肝癌肝切除后发生肝衰的关系 [J]. 中国普通外科杂志, 2020, 29(1):5.
- [17] 杨云飞, 谢毅, 焦成文. 64排MDCT不同碘对比剂浓度对原发性肝癌血流灌注参数的影响及临床意义探索 [J]. 肝脏, 2020, 25(11):1175-1177.
- [18] 张娜. 超声检查在原发性肝癌中的应用价值[J]. 实用癌症杂志, 2020, 35(3):431-433.
- [19] SHI J, LI X, HU Y, et al. miR -1203 is involved in hepatocellular carcinoma metastases and indicates a poor prognosis[J]. Neoplasma, 2020, 67(2):267-276.
- [20] 游长金, 邓娟, 崔俐莉. MRI参数联合血清MIF,miR-1203在肝细胞肝癌早期诊断中的价值及与疗效的关系 [J]. 中国医师杂志, 2021, 23(5):6.