

✧腹部影像学

Spectral CT parameters combined with GPC3 and endoglin for evaluating microvascular invasion of liver cancer and analyzing impact factors of 3-year postoperative mortality

YANG Ruijing^{1*}, MA Lei¹, HU Niuniu¹, LIU Hongming¹, CHEN Rushi¹, REN Xiaozhuan²

(1. Department of Medical Imaging, 2. Department of Ultrasound, Henan Provincial

People's Hospital, Zhengzhou 450003, China)

[Abstract] **Objective** To observe the value of spectral CT parameters combined with glypican-3 (GPC3) and endoglin for evaluating microvascular invasion (MVI) of liver cancer, and to analyze the impact factors of 3-year postoperative mortality. **Methods** Totally 204 patients with liver cancer were retrospectively enrolled and divided into MVI group ($n=113$) and non-MVI group ($n=91$) according to postoperative pathological findings. Clinical data and spectral CT parameters were compared between groups. The efficacy of GPC3, endoglin and spectral CT parameters being significantly different between groups for evaluating MVI of liver cancer were assessed using the area under the receiver operating characteristic curves (AUC). Univariate and multivariate Cox regression analyses were performed to screen independent impact factors for 3-year mortality after liver cancer surgery. **Results** The proportion of liver cirrhosis, Child-Pugh grade B, the levels of alpha-fetoprotein (AFP) and carcinoembryonic antigen (CEA), GPC3, endoglin, arterial phase (AP)-iodine concentration (IC) (AP-IC), AP-normalized IC (AP-NIC) and AP-effective atomic number (AP-Zeff) in MVI group were all higher than those in non-MVI group (all $P<0.05$). AUC of combination of GPC3, endoglin, AP-IC, AP-NIC and AP-Zeff for evaluating MVI of liver cancer was 0.938, higher than that of each single index (AUC=0.774, 0.791, 0.712, 0.808 and 0.749, respectively, all $P<0.05$). The 3-year postoperative mortality rate in MVI group was higher than that in non-MVI group (48.67% [55/113] vs. 24.18% [22/91], $P<0.05$). Liver cirrhosis, Child-Pugh grading, AFP, CEA, GPC3, endoglin, AP-NIC and tumor growth across lobes were all independent impact factors for 3-year mortality after liver cancer surgery (all $P<0.05$). **Conclusion** Spectral CT parameters combined with GPC3 and endoglin could effectively evaluate MVI of liver cancer. Liver cirrhosis, Child-Pugh grading, AFP, CEA, GPC3, endoglin, AP-NIC and tumor growth across lobes were all impact factors for death within 3 years after surgical resection of liver cancer.

[Keywords] liver neoplasms; tomography, X-ray computed; microvascular invasion

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2026.03.009

能谱 CT 参数联合 GPC3 及内皮糖蛋白评估肝癌微血管侵犯并分析术后 3 年死亡影响因素

杨瑞静^{1*}, 马 蕾¹, 胡妞妞¹, 刘红明¹, 陈如诗¹, 任晓转²

(1. 河南省人民医院医学影像科, 2. 超声科, 河南 郑州 450003)

[摘要] **目的** 观察能谱 CT 参数联合磷脂酰肌醇蛋白聚糖 3(GPC3)及内皮糖蛋白评估肝癌微血管侵犯(MVI)的价值,分析术后 3 年死亡的影响因素。**方法** 回顾性纳入 204 例肝癌,根据术后病理分为 MVI($n=113$)与非 MVI 组($n=$

[基金项目] 河南省医学科技攻关计划(LHGJ20220061)。

[第一作者] 杨瑞静(1988—),女,河南濮阳人,硕士,主管技师。研究方向:中枢神经系统及体部影像学。

[通信作者] 杨瑞静,河南省人民医院医学影像科,450003。E-mail: ruijingshijinli@163.com

[收稿日期] 2025-10-29 **[修回日期]** 2026-02-09

91);比较组间临床资料及能谱 CT 参数;以受试者工作特征曲线下面积(AUC)分析 GPC3、内皮糖蛋白及组间差异有统计学意义的能谱 CT 参数评估肝癌 MVI 的效能;采用单因素及多因素 Cox 回归分析筛选肝癌术后 3 年死亡的独立影响因素。结果 MVI 组肝硬化占比、Child-Pugh B 级占比、甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)、GPC3、内皮糖蛋白水平、动脉期(AP)-碘浓度(IC)(AP-IC)、AP-标准 IC(AP-NIC)及 AP-有效原子序数(AP-Zeff)均高于非 MVI 组(P 均 <0.05)。GPC3、内皮糖蛋白、AP-IC、AP-NIC 及 AP-Zeff 联合评估肝癌 MVI 的 AUC 为 0.938,高于各单一指标(AUC 分别为 0.774、0.791、0.712、0.808、0.749, P 均 <0.05)。MVI 组术后 3 年死亡率高于非 MVI 组[48.67%(55/113) vs. 24.18%(22/91), $P<0.05$]。肝硬化、Child-Pugh 分级、AFP、CEA、GPC3、内皮糖蛋白、AP-NIC 及肿瘤跨叶生长均为肝癌术后 3 年死亡的独立影响因素(P 均 <0.05)。结论 能谱 CT 参数联合 GPC3 及内皮糖蛋白可有效评估肝癌 MVI;肝癌术后 3 年死亡的影响因素包括肝硬化、Child-Pugh 分级、AFP、CEA、GPC3、内皮糖蛋白、AP-NIC 及肿瘤跨叶生长。

【关键词】 肝肿瘤;体层摄影术,X 线计算机;微血管侵犯

【中图分类号】 R735.7; R814.42 【文献标识码】 A 【文章编号】 1003-3289(2026)03-0361-05

肝癌预后差、术后复发率高^[1-2]。微血管侵犯(microvascular invasion, MVI)指显微镜下可见肿瘤旁门静脉、肝静脉或包膜内血管癌栓,是评估肝癌侵袭性的重要病理指标^[3-4];术前预测肝癌 MVI 有助于指导治疗决策及改善预后。能谱 CT 图像质量高、可进行定量分析^[5]。磷脂酰肌醇蛋白聚糖 3(glypican-3, GPC3)为表达于细胞膜的糖蛋白,在肝癌中呈高表达^[6]。内皮糖蛋白表达于新生血管内皮,是肿瘤新生血管的标志物之一^[7]。本研究观察能谱 CT 参数联合 GPC3 及内皮糖蛋白评估肝癌 MVI 的价值,分析术后 3 年死亡的影响因素。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性收集 2019 年 12 月—2021 年 12 月河南省人民医院 204 例肝癌,男 109 例、女 95 例,年龄 32~78 岁、平均(56.9±8.7)岁;根据术后病理将其分为 MVI($n=113$)与非 MVI 组($n=91$)。纳入标准:①符合《原发性肝癌诊疗规范(2019 年版)》^[8]诊断原发性肝癌标准;②单发肿瘤;③于术前 2 周内接受能谱 CT 检查;④检查前未接受放射、化学及手术治疗;⑤术后随访 3 年。排除标准:①图像质量不佳;②碘对比剂过敏或肾功能不全;③合并其他恶性肿瘤或存在远处转移。本研究经院伦理委员会批准(20220009)并豁免知情同意书。

1.2 仪器与方法 采用 GE Revolution CT 成像系统进行腹部仰卧位扫描,范围自膈顶至耻骨联合。先以自动调节电流、120 kVp 管电压完成平扫;再行能谱模式扫描,采用高压注射器以流率 3~4 ml/s 经肘静脉注射碘佛醇(300 mgI/ml)1.0 ml/kg 体质量,于腹主动脉 CT 值达 100 HU 后启动动脉期(arterial phase, AP)扫描、延迟 30 s 行门静脉期(venous phase, VP)扫描;参数:管电压 80/140 kVp 快速切换,管电流 600 mA,螺距 1.375,转速 0.6 s/rot,重建层厚及层间距均为 1.25 mm。

1.3 图像处理及分析 将数据传至 AW4.7 工作站,由 2 名具有 5 年以上工作经验的影像科医师采用 GSI Volume Viewer 软件以盲法分析图像,选取 AP 及 VP 图像显示肿瘤强化最明显层面,避开钙化、坏死区域及血管于其实性强化区勾画 30~50 mm² 的圆形或椭圆形 ROI;测量同层面碘浓度(iodine concentration, IC)、40~90 keV CT 值、有效原子序数(effective atomic number, Zeff),计算标准 IC(normalized IC, NIC)及能谱曲线斜率(HU curve slope, λ): $\lambda = (40 \text{ keV CT 值} - 90 \text{ keV CT 值})/50$ 。见图 1、2。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 20.0 统计分析软件。以 $\bar{x} \pm s$ 表示正态分布计量资料,行独立样本 t 检验;以频数描述计数资料,行 χ^2 检验。基于单因素分析差异有统计学意义的参数以多因素 logistic 回归建立联合模型,以受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线下面积(area under the curve, AUC)观察单一参数及联合参数评估肝癌 MVI 的效能,采用 Bootstrap 重抽样法(次数 1 000)进行内部验证,以 DeLong 检验比较 AUC;据此构建列线图模型,分别以校准曲线及决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)评估模型校准度及临床净收益。采用单因素及多因素 Cox 回归分析筛选肝癌术后 3 年死亡的独立影响因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 组间比较 MVI 组肝硬化占比、Child-Pugh B 级占比、甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、GPC3、内皮糖蛋白水平、AP-IC、AP-NIC 及 AP-Zeff 均高于非 MVI 组(P 均 <0.05),见表 1。

2.2 评估肝癌 MVI 效能 GPC3、内皮糖蛋白、AP-IC、AP-NIC 及 AP-Zeff 联合评估肝癌 MVI 的 AUC 为 0.938,高于各单一指标(AUC 分别为 0.774、0.791、

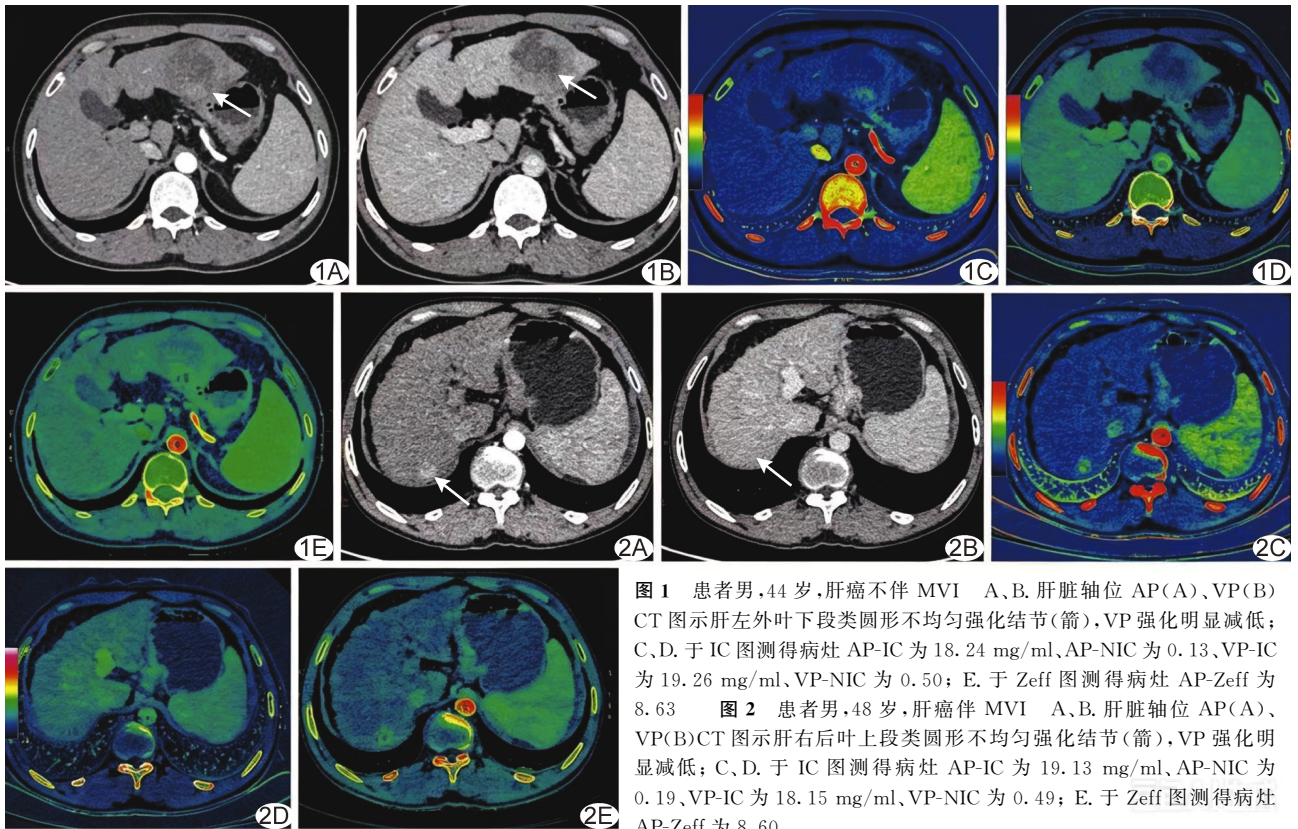


图 1 患者男,44 岁,肝癌不伴 MVI A、B. 肝脏轴位 AP(A)、VP(B) CT 图示肝左外叶下段类圆形不均匀强化结节(箭),VP 强化明显减低; C、D. 于 IC 图测得病灶 AP-IC 为 18.24 mg/ml、AP-NIC 为 0.13、VP-IC 为 19.26 mg/ml、VP-NIC 为 0.50; E. 于 Zeff 图测得病灶 AP-Zeff 为 8.63 图 2 患者男,48 岁,肝癌伴 MVI A、B. 肝脏轴位 AP(A)、VP(B)CT 图示肝右后叶上段类圆形不均匀强化结节(箭),VP 强化明显减低; C、D. 于 IC 图测得病灶 AP-IC 为 19.13 mg/ml、AP-NIC 为 0.19、VP-IC 为 18.15 mg/ml、VP-NIC 为 0.49; E. 于 Zeff 图测得病灶 AP-Zeff 为 8.60

表 1 113 例伴 MVI 及 91 例不伴 MVI 肝癌患者临床资料及能谱 CT 参数比较

组别	年龄(岁)	性别(例)		BMI(kg/m ²)	肝硬化(例)	Child-Pugh 分级(例)		AFP(ng/ml)	CEA(ng/ml)
		男	女			A	B		
MVI 组(n=113)	57.3±8.6	58	55	23.23±3.87	82	85	28	20.46±3.17	4.08±2.13
非 MVI 组(n=91)	56.4±8.9	51	40	22.78±3.64	49	80	11	19.37±2.84	3.27±1.57
t/χ ² 值	0.691	0.451		0.848	7.687	5.250		2.556	3.025
P 值	0.490	0.502		0.398	0.006	0.022		0.011	0.003

组别	GPC3(ng/ml)	内皮糖蛋白(ng/ml)	肿瘤部位(个)			肿瘤直径(cm)	AP-IC(mg/ml)	AP-NIC
			左叶	右叶	跨叶			
MVI 组(n=113)	33.92±6.04	6.03±1.06	47	52	14	2.51±0.89	18.37±3.53	0.30±0.13
非 MVI 组(n=91)	28.18±4.50	4.92±0.91	41	38	12	2.36±0.73	15.39±3.83	0.19±0.06
t/χ ² 值	7.535	7.913		0.372		1.295	5.770	7.455
P 值	<0.001	<0.001		0.830		0.197	<0.001	<0.001

组别	AP-Zeff	AP-λ _{HU}	VP-IC(mg/ml)	VP-NIC	VP-Zeff	VP-λ _{HU}
非 MVI 组(n=91)	6.76±1.29	1.71±0.64	17.54±3.12	0.41±0.17	8.33±0.96	2.37±0.45
t/χ ² 值	6.421	1.643	0.706	1.102	1.202	1.693
P 值	<0.001	0.102	0.481	0.272	0.231	0.092

注: BMI: 体质量指数(body mass index)

0.712、0.808、0.749, Z = 4.686 ~ 6.599, P 均 < 0.05), 见图 3 及表 2。据此构建的列线图模型在校准曲线中预测概率与实际概率一致性良好(Hosmer-Lemeshow 检验 P=0.643), DCA 提示其具有较高临床净收益。见图 4。

2.3 Cox 回归分析 随访期间 MVI 组 55 例、非

MVI 组 22 例死亡。术后 3 年 MVI 组死亡率高于非 MVI 组[48.67%(55/113) vs. 24.18%(22/91), P<0.05]。

以年龄、性别(0=男性, 1=女性)、BMI、肝硬化(0=否, 1=是)、Child-Pugh 分级(0=A 级, 1=B 级)、AFP、CEA、GPC3、内皮糖蛋白、肿瘤直径、肿瘤部位

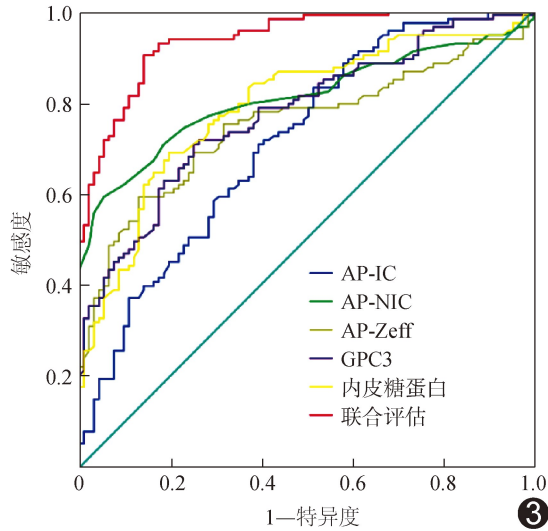


图 3 GPC3、内皮糖蛋白、单一能谱 CT 参数及其联合评估肝癌 MVI 的 ROC 曲线

表 2 GPC3、内皮糖蛋白、单一能谱 CT 参数及其联合评估肝癌 MVI 的效能

指标	AUC(95%CI)	最佳截断值	敏感度(%)	特异度(%)	约登指数
GPC3	0.774(0.710,0.829)	31.03 ng/ml	70.80	74.73	0.455
内皮糖蛋白	0.791(0.728,0.844)	5.60 ng/ml	69.03	80.22	0.493
AP-IC	0.712(0.645,0.773)	15.05 mg/ml	83.19	48.35	0.315
AP-NIC	0.808(0.747,0.860)	0.27	59.29	94.51	0.538
AP-Zeff	0.749(0.684,0.807)	8.15	59.29	86.81	0.461
联合	0.938(0.896,0.967)	0.365	90.27	85.71	0.760

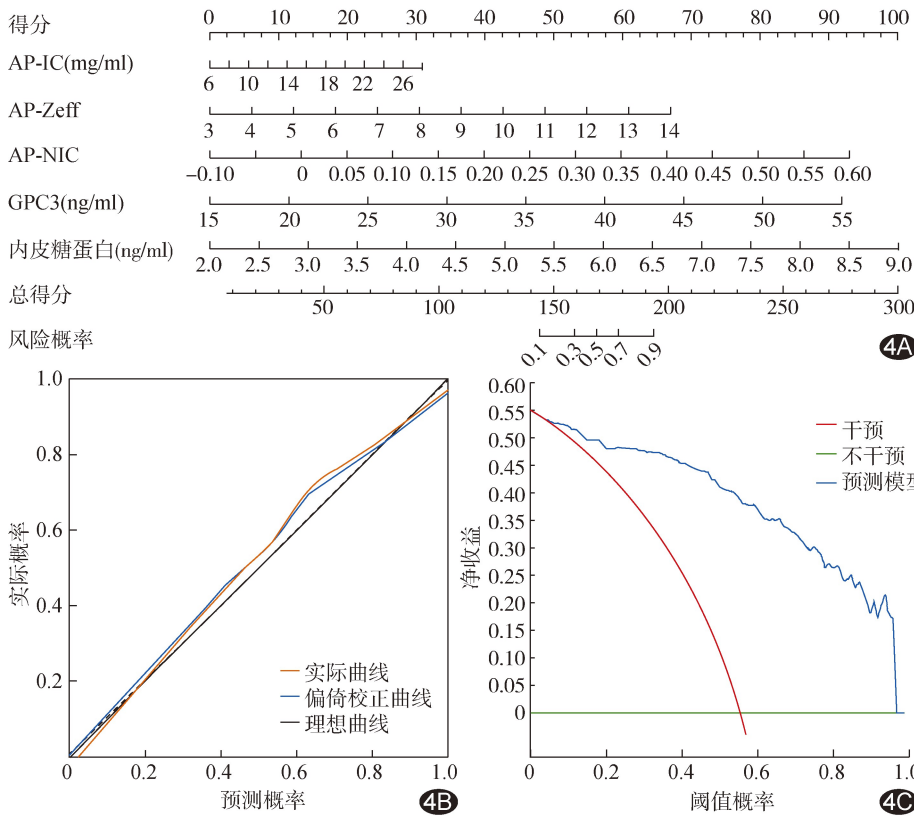


图 4 列线图模型(A)及其评估肝癌 MVI 的校准曲线(B)及 DCA 图(C)

(0=左叶,1=右叶,2=跨叶)、AP-IC、AP-NIC 及 AP-Zeff 为自变量,以肝癌术后 3 年结局为因变量(1=死亡,0=生存)行 Cox 回归分析;AP-IC、AP-NIC 及 AP-Zeff 的方差膨胀因子(variance inflation factor, VIF)分别为 12.7、15.3 及 8.9,存在多重共线性,将单因素 Cox 回归 HR 值最高者纳入多因素分析,结果显示,肝硬化、Child-Pugh 分级、AFP、CEA、GPC3、内皮糖蛋白、AP-NIC 及肿瘤跨叶生长均为肝癌术后 3 年死亡的独立影响因素(P 均 <0.05),见表 3。

3 讨论

MVI 是肝癌侵袭性的重要标志,与预后密切相关^[9]。目前临床主要通过术后病理学检查肝癌 MVI。影像学检查是术前评估肝癌的重要手段;能谱 CT 可提供量化数据、反映肿瘤血管密度及病灶特征。GPC3 通过 Wnt/ β -catenin 通路促进肿瘤增殖,可作为诊断

原发性肝癌及评估预后的参考^[10]。内皮糖蛋白主要表达于肿瘤血管内皮细胞及肿瘤边缘组织,可抑制 Smad3 转录活性、抑制 TGF- β /ALK5 信号通路,促进血管内皮细胞增殖及新生微血管生成。本研究 MVI 组 GPC3 及内皮糖蛋白水平均高于非 MVI 组,提示其参与肝癌细胞生长、分化及侵袭等过程。

本研究发现组间各 VP 参数均无明显差异,而 MVI 组 AP-IC、AP-NIC 及 AP-Zeff 均高于非 MVI 组。分析原因:①VP 参数主要反映碘剂排出及基质重塑情况,本研究纳入患者均为单发肿瘤且 Child-Pugh A/B 级,肿瘤细胞浸润范围有限,对碘剂流出影响较小,故组间 VP 参数无明显差异;②AP-IC 可通过血管区碘摄取反映肿瘤组织血供、进而体现血管分布及通透性,肝癌供血主要来自肝动脉,发生 MVI 后癌细胞浸润周围血管、血管内皮生长因子异常表达,导致管壁不完整、基底膜缺损及毛细血管增生,内皮细胞增殖但缺乏紧密连接,使血管通透性增加,表现为 AP-IC 及

表 3 单因素及多因素 Cox 回归分析肝癌术后 3 年死亡的影响因素

自变量	单因素分析		多因素分析	
	HR 值(95%CI)	P 值	HR 值(95%CI)	P 值
年龄(岁)	1.143(0.507, 2.579)	0.747	—	—
性别女	1.154(0.407, 3.267)	0.788	—	—
BMI(kg/m ²)	1.189(0.968, 1.461)	0.100	—	—
肝硬化	1.318(1.079, 1.609)	0.007	1.263(1.032, 1.547)	0.024
Child-Pugh 分级 B 级	1.315(1.035, 1.670)	0.025	1.298(1.020, 1.652)	0.034
AFP(ng/ml)	1.194(1.076, 1.324)	<0.001	1.177(1.018, 1.361)	0.027
CEA(ng/ml)	1.196(1.091, 1.311)	<0.001	1.185(1.039, 1.351)	0.011
GPC3(ng/ml)	1.188(1.077, 1.310)	<0.001	1.171(1.030, 1.331)	0.016
内皮糖蛋白(ng/ml)	1.191(1.084, 1.309)	<0.001	1.179(1.032, 1.347)	0.016
肿瘤直径(cm)	1.163(0.983, 1.377)	0.080	—	—
肿瘤位于肝右叶	1.052(0.821, 1.340)	0.702	—	—
肿瘤跨叶	1.882(1.223, 2.891)	0.004	1.634(1.052, 2.533)	0.029
AP-IC(mg/ml)	1.179(1.030, 1.350)	0.005	—	—
AP-NIC	1.182(1.076, 1.298)	<0.001	1.182(1.044, 1.339)	0.008
AP-Zeff	1.174(1.047, 1.315)	0.006	—	—

AP-NIC 升高;③Zeff 是描述物质对 X 线的衰减能力及反映组织元素构成的综合参数,肿瘤细胞侵犯周围血管可致微小癌栓形成,造成碘剂填充并使 Zeff 升高,同时提示肿瘤微环境发生复杂改变。既往研究^[11]认为 MVI 可能伴肿瘤细胞代谢异常或金属离子转运蛋白表达变化、引起局部元素构成改变而影响 Zeff,但具体机制尚未证实。 λ 反映 CT 值随 X 线能量变化发生的改变,鉴别癌症与血管瘤效果显著;本研究组间 λ 无明显差异。

本研究联合血清 GPC3、内皮糖蛋白及能谱 CT 参数(AP-IC、AP-NIC 及 AP-Zeff)评估肝癌 MVI 的效能(AUC 达 0.938)高于各单一指标,高于既往研究^[12]报道的能谱 CT 多参数的评估效能(AUC = 0.853),表明影像学联合血清学指标可获得更高收益。

本研究发现 MVI 组术后 3 年死亡率高于非 MVI 组[48.67%(55/113) vs. 24.18%(22/91)];Cox 回归分析结果显示,肝硬化、Child-Pugh 分级、AFP、CEA、GPC3、内皮糖蛋白、AP-NIC 及肿瘤跨叶生长均为肝癌术后 3 年死亡的独立影响因素。能谱 CT 参数反映肝癌血管增生情况及血管通透性,可在一定程度上反映肿瘤侵袭性;GPC3 及内皮糖蛋白亦与肿瘤生长、侵袭相关;故上述指标均对肝癌术后死亡风险具有一定预测作用。

综上,能谱 CT 参数联合 GPC3 及内皮糖蛋白可有效评估肝癌 MVI;肝癌术后 3 年死亡的影响因素包括肝硬化、Child-Pugh 分级、AFP、CEA、GPC3、内皮糖蛋白及 AP-NIC。但本研究为单中心分析、样本量有限,仅针对单发肿瘤且直径较小,可致勾画 ROI 存在误差,且未验证模型过拟合风险与泛化能力,有待后续进一步完善。

利益冲突:全体作者声明无利益冲突。

作者贡献:杨瑞静撰写和修改文章;马蕾研究实施;胡姐姐统计分析;刘红明查阅文献;陈如诗和任晓转数据分析。

[参考文献]

[1] 袁玉峰,陈曦.精准外科理念在肝癌诊治中的应用与思考[J].中华消化外科杂志,2025,24(1):58-63.

[2] 刘青光,宋涛,王欢欢.肝癌外科手术切除技术的再认识[J].中华消化外科杂志,2024,23(1):75-79.

[3] LV K, CAO X, DU P, et al. Radiomics for the detection of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2022,28(20):2176-2183.

[4] LI K, ZHANG R, WEN F, et al. Single-cell dissection of the multicellular ecosystem and molecular features underlying microvascular invasion in HCC[J]. Hepatology, 2024,79(6):1293-1309.

[5] PAUTHE A, MILLINER M, PASQUIER H, et al. Impact of deep learning reconstructions on image quality and liver lesion detectability in dual-energy CT: An anthropomorphic phantom study[J]. Med Phys, 2025,52(4):2257-2268.

[6] FAYN S, KING A P, GUTSCHE N T, et al. Site-specifically conjugated single-domain antibody successfully identifies glypican-3-expressing liver cancer by immuno-PET[J]. J Nucl Med, 2023,64(7):1017-1023.

[7] JENG K S, SHEEN I S, LIN S S, et al. The role of endoglin in hepatocellular carcinoma[J]. Int J Mol Sci, 2021,22(6):3208.

[8] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局.原发性肝癌诊疗规范(2019年版)[J].中华消化外科杂志,2020,19(1):1-20.

[9] TANG Y, XU L, REN Y, et al. Identification and validation of a prognostic model based on three MVI-related genes in hepatocellular carcinoma [J]. Int J Biol Sci, 2022,18(1):261-275.

[10] 何平,徐婧怡,张雪雪,等. AFP、GP73 及 GPC3 检测在原发性肝癌诊断及预后评估中的价值[J].分子诊断与治疗杂志,2024,16(1):36-40.

[11] CUI Q, WANG X, ZHANG Y, et al. Macrophage-derived MMP-9 and MMP-2 are closely related to the rupture of the fibrous capsule of hepatocellular carcinoma leading to tumor invasion[J]. Biol Proced Online, 2023,25(1):8.

[12] 史佳丽,郭钰,杨新梅,等.能谱 CT 多参数定量评估肝癌微血管侵犯的临床价值[J].中国 CT 和 MRI 杂志,2025,23(1):112-115.