

磁共振弥散加权成像表观弥散系数、血清 Wnt5b 水平与乙肝相关性肝癌组织 Ki-67 表达密切相关

严翔¹ 任伍波² 刘真银²

¹重庆市开州区人民医院放射科,重庆 405400; ²重庆市开州区人民医院检验科,重庆 405400

摘要 目的:探讨磁共振弥散加权成像(DWI)表观弥散系数(ADC)值、血清无翅型 MMTV 整合位点家族成员 5b(Wnt5b)水平与乙肝相关性肝癌(HBV-HCC)组织增殖细胞核抗原 67(Ki-67)表达的关系。方法:选取 HBV-HCC 患者 180 例,随机分为训练组 126 例和验证组 54 例,选取同期慢性乙型肝炎患者 126 例作为对照组,磁共振检测各组 ADC 值,免疫吸附试验检测各组患者血清 Wnt5b 水平。单因素和多因素 Logistic 回归分析 HBV-HCC 组织 Ki-67 表达的独立影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 ADC 值、血清 Wnt5b 水平对 HBV-HCC 组织 Ki-67 表达的预测价值,并进行组外验证。结果:训练组、验证组 ADC 值低于对照组,血清 Wnt5b 水平高于对照组($P < 0.05$)。酒精依赖程度、HBV-DNA 载量、微血管侵犯、巴塞罗那临床肝癌分期、血清 Wnt5b 水平是训练组肝癌 Ki-67 表达的独立危险因素(OR 分别为 2.139、4.492、8.247、5.224、15.50, P 均 < 0.05),分化程度、ADC 值是训练组肝癌 Ki-67 表达的独立保护因素(OR 分别为 0.422、0.031, P 均 < 0.05);训练组 ADC 值联合血清 Wnt5b 水平预测肝癌 Ki-67 表达的曲线下面积(AUC)优于两指标单独预测($Z = 2.475, P = 0.013; Z = 2.745, P = 0.006$);高风险阈值在 0.20 ~ 0.82,联合预测的净受益率优于单独检测。验证组 ADC 值联合血清 Wnt5b 水平预测 HBV-HCC 组织 Ki-67 表达的 AUC 值为 0.880,优于两指标单独预测($Z = 2.119, P = 0.034; Z = 1.987, P = 0.044$),在阈值 0.18 ~ 0.63 范围内,联合预测的净受益率优于单独检测。结论:ADC 值、血清 Wnt5b 水平与 HBV-HCC 组织 Ki-67 表达关系密切,术前检测 ADC 值、血清 Wnt5b 水平可为临床评估 HBV-HCC 组织 Ki-67 表达提供依据。

关键词 弥散加权成像;无翅型 MMTV 整合位点家族成员 5b;肝癌;增殖细胞核抗原 67
中图分类号 R735.7 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20250408

The apparent diffusion coefficient of magnetic resonance diffusion-weighted imaging and serum Wnt5b are closely related to the expression of Ki-67 in hepatitis B-related liver cancer tissues YAN Xiang¹, REN Wu-bo², LIU Zhen-yin². ¹Department of Radiology, Kaizhou District People's Hospital, Chongqing 405400, China; ²Department of Laboratory, Kaizhou District People's Hospital, Chongqing 405400, China
 Corresponding author: LIU Zhen-yin, E-mail: 774835171@qq.com

Abstract Objective: To explore the relationship between the apparent diffusion coefficient (ADC) value of magnetic resonance diffusion-weighted imaging (DWI), the level of serum wingless-type MMTV integration site family member 5b (Wnt5b), and the expression of proliferating cell nuclear antigen 67 (Ki-67) in hepatitis B-related liver cancer (HBV-HCC) tissues. Methods: A total of 180 patients with HBV-HCC were selected and randomly divided into a training group of 126 cases and a validation group of 54 cases. Meanwhile, 126 patients with chronic hepatitis B during the same period were selected as the control group. The ADC values of each group were detected by magnetic resonance, and the serum Wnt5b level was detected by immunoadsorption test. Univariate and multivariate Logistic regression analyses were used to analyze the independent influencing factors of Ki-67 expression in HBV-HCC tissues. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the predictive value of ADC value and serum Wnt5b level for the expression of Ki-67 in HBV-HCC tissues, and out-of-group validation was conducted. Results: The ADC values and serum Wnt5b levels in the training group and the validation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The degree of alcohol dependence, HBV-DNA load, microvascular invasion, Barcelona clinical liver cancer stage, and serum Wnt5b level were independent risk factors for Ki-67 expression in liver cancer in the training group (OR : 2.139, 4.492, 8.247, 5.224, and 15.50 respectively, all $P < 0.05$). The degree of differentiation and ADC value were independent protective factors for Ki-67 expression in liver cancer in the training group (OR : 0.422 and 0.031 respectively, both $P < 0.05$). The area under the curve (AUC) value of the combined ADC value of the training group and the serum Wnt5b level in predicting the expression of Ki-67 in liver cancer

was better than that predicted alone ($Z = 2.475$, $P = 0.013$; $Z = 2.745$, $P = 0.006$); When the high-risk threshold was between 0.20 and 0.82, the net benefit rate of the combined prediction was superior to that of the individual detection. The AUC value of ADC value combined with serum Wnt5b level in the validation group for predicting Ki-67 expression in HBV-HCC tissues was 0.880, which was superior to the individual predictions of the two indicators ($Z = 2.119$, $P = 0.034$; $Z = 1.987$, $P = 0.044$). Within the threshold range of 0.18 to 0.63, the net benefit rate of the combined prediction was superior to that of the individual detection. Conclusion: The ADC value and serum Wnt5b level are closely related to the expression of Ki-67 in HBV-HCC tissues. Preoperative detection of ADC value and serum Wnt5b level can provide a basis for clinical evaluation of the expression of Ki-67 in HBV-HCC tissues.

Key words Diffusion weighted imaging; Apter MMTV integration site family member 5b; Liver cancer; Ki-67

肝癌是最常见恶性肿瘤之一。中国肝癌发病率占全部癌症的第四位,死亡率高居第二位,由乙肝引起的比例高达 92.05%。研究发现约 20% 的乙肝相关性肝癌(Hepatitis B associated hepatocellular carcinoma, HBV-HCC)患者术后 3 年内病死于复发^[1]。增殖细胞核抗原(Ki-67)是一种特异性表达于除 G0 期以外的细胞周期的核抗原,其水平 > 20% 往往预示癌细胞具有高侵袭性生物学行为^[2]。弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)定量参数表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)与组织 Ki-67 表达存在一定关联,有望用于临床间接评估组织 Ki-67 表达^[3]。无翅型 MMTV 整合位点家族成员 5b(wingless-type MMTV integration site family member 5b, Wnt5b)是由肝细胞合成的一种蛋白质^[4]。Wnt5b 在癌组织表达明显增加,与肿瘤的恶性程度和预后密切相关^[5]。本研究探讨 ADC 值、血清 Wnt5b 水平与 HBV-HCC 组织 Ki-67 表达的关系,为临床完善 HBV-HCC 相关预警机制提供参考。

资料与方法

1. 研究对象:选取 2020 年 5 月-2023 年 7 月重庆市开州区人民医院收治的 HBV-HCC 患者 180 例,随机选取 126 例为训练组,其余 54 例为验证组,收集同期慢性乙型肝炎患者 126 例作为对照组。纳入标准:①训练组、验证组符合《原发性肝癌诊疗规范(2019 年版)》^[6]相关诊断标准,并经术后病理确诊;②对照组根据《慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)》^[7]首次确诊慢性乙型肝炎;③训练组、验证组入组前未经放化疗、免疫等相关治疗;④训练组、验证组接受腹腔镜肝切除术治疗;⑤训练组、验证组卡氏评分 > 60 分。

排除标准:①有心、肾等其他重要脏器功能障碍者;②有血液系统疾病者;肝继发性恶性肿瘤;③病灶不可测量;④哺乳及妊娠期女性;⑤ADC 值及血清

Wnt5b 水平检测与手术间隔 1 个月以上;⑥合并其他肿瘤疾病。本研究经医院伦理委员会审批(2020LC027),患者或家属均知情且签署同意书。

2. ADC 值测量:训练组、验证组、对照组均入组当天采用西门子 3.0 T 磁共振 Lumina 进行全肝扫描,首先依次常规扫描腹部轴位,完成后单次激发 SE-EPI 序列,患者自由呼吸状态实施扫描,参数 TR 4 300 ~ 4 500 ms, TE 70 ~ 75 ms, 矩阵 128 × 128, 视野 38 cm × 38 cm, 层厚 6.0 mm, 层间距 1 ~ 2 mm, 激励 4 次, b 值 0、800 s/mm²。系统自带软件重建 ADC 图,训练组、验证组患者选取病灶最大层面前后 3 层作为感兴趣区测量 ADC 值,取平均值作为最终测量值,对照组患者在 ADC 图中随机取 3 个感兴趣区,测量 ADC 值,取平均值作为最终测量值。操作由同一资深影像学医师规范完成。比较 3 组 ADC 值。

3. 血清 Wnt5b 水平检测:训练组、验证组、对照组入组当天采用非抗凝真空管采集晨空腹静脉血 4 mL, 相对离心力 1 200 × g, 离心 10 min, 采集上层血清,采用武汉菲恩生物科技有限公司 Wnt5b 酶联免疫试剂盒测 Wnt5b 水平。操作均由相同资深检验科技师严格参照试剂盒说明书完成,每份样本检测 3 次,取平均值。比较 3 组血清 Wnt5b 水平。

4. HBV-HCC 组织 Ki-67 表达检测:训练组、验证组患者均常规进行腹腔镜肝切除术治疗。手术样本常规用 10% 甲醛溶液固定,石蜡包埋。Ki-67 阳性定义为细胞核染色呈淡黄色至棕黄色。记录 Ki-67 阳性细胞百分率。根据 Ki-67 阳性率分亚组^[8], > 20% 归入活跃亚组, ≤ 20% 归入非活跃亚组。比较 2 个亚组临床资料、ADC 值及血清 Wnt5b 水平。分析训练组 ADC 值、血清 Wnt5b 水平对 HBV-HCC 组织 Ki-67 表达的预测价值。绘制决策曲线分析训练组预测模型的净受益率,并进行组外验证。

5. 统计学分析:采用 SPSS 25.0 统计学软件。以 Kolmogorov-Smirnov 检验计量资料正态性,符合正态分布计量资料以($\bar{x} \pm s$)描述, Bartlett 检验方差

齐性,若方差齐,多组间差异采用单因素方差及 SNK-q 检验,2 组间差异采用独立样本 *t* 检验。计数资料以例数(百分数)描述,采用 χ^2 检验。Logsitic 回归模型分析 HBV-HCC 组织 Ki-67 表达的影响因素,Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验模型拟合度。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线,分析 ADC 值、血清 Wnt5b 水平对 HBV-HCC 组织 Ki-67 表达的预测价值。通过 R4.1.0 统计分析和“rmda”软件包以高风险阈值为横坐标,以净受益率为纵坐标绘制决策曲线,分析预测模型的净受益率。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 基线资料:3 组性别、年龄、体重指数、烟草依赖程度、酒精依赖程度、合并症、HBV DNA 阳性率、HBeAg 阳性率方面比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05 ,扫描文前二维码查看全文及详细数据资料)。
2. 3 组 ADC 值、血清 Wnt5b 水平比较:训练组、验证组 ADC 值低于对照组,血清 Wnt5b 水平高于对照组(P 均 < 0.05)。训练组、验证组 ADC 值、血清 Wnt5b 水平比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05),见表 1。

表 1 3 组 ADC 值、血清 Wnt5b 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ADC 值 ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	Wnt5b (ng/mL)
训练组	126	1.76 $\pm$ 0.28 *	1.86 $\pm$ 0.43 *
验证组	54	1.80 $\pm$ 0.30 *	1.89 $\pm$ 0.41 *
对照组	126	2.29 $\pm$ 0.27	1.69 $\pm$ 0.40

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

3. 训练组 2 个亚组临床资料、ADC 值及血清 Wnt5b 水平比较:训练组 126 例患者中,活跃亚组 64 例,非活跃亚组 62 例。活跃亚组酒精依赖程度、HBV-DNA 载量 $> 1\,000 \text{ copies/mL}$ 、肿瘤最大直径 $> 5 \text{ cm}$ 、微血管侵犯、巴塞罗那临床肝癌分期 B 期、血清甲胎蛋白 $> 400 \text{ ng/mL}$ 比例、血清 Wnt5b 水平高于非活跃亚组;分化程度、ADC 值低于非活跃亚组(P 均 < 0.05),见表 2(扫描文前二维码查看文及详细数据资料)。

4. HBV-HCC 组织 Ki-67 表达的影响因素:以上 $P < 0.05$ 的影响因素作为因变量(扫描文前二维码查看全文及赋值说明)。多因素 Logistic 回归分析显示,酒精依赖程度、HBV-DNA 载量、微血管侵犯、巴塞罗那临床肝癌分期、血清 Wnt5b 水平是 HBV-HCC 组织 Ki-67 表达的独立危险因素,分化程度、ADC 值是 HBV-HCC 组织 Ki-67 表达的独立保护因素(P 均 < 0.05),见表 3。建立 Logistic 回归模型: $\text{logit}(P) = -16.991 + 0.760 \times \text{酒精依赖程度} + 1.502 \times \text{HBV-DNA 载量} + 2.110 \times \text{微血管侵犯} + 1.653 \times \text{巴塞罗那临床肝癌分期} - 0.863 \times \text{分化程度} - 3.462 \times \text{ADC 值} + 2.741 \times \text{血清 Wnt5b 水平}$ 。分析显示 Wald $\chi^2 = 93.483$, $DF = 9$, $P < 0.001$,回归方程的系数差异有统计学意义。经 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验显示, $\chi^2 = 3.852$, $DF = 8$, $P = 0.870$,拟合度较好。

5. DC 值、血清 Wnt5b 水平对 HBV-HCC 组织 Ki-67 表达的预测价值:训练组 ADC 值、血清 Wnt5b 水平联合预测的 AUC 值优于单独指标预测价值,见图 1(扫描文前二维码查看全文及详细数据资料)。

表 2 训练组 2 个亚组临床资料、ADC 值及血清 Wnt5b 水平比较

临床资料	活跃亚组(n=64)	非活跃亚组(n=62)	统计量值	P 值
酒精依赖程度[例(%)]			$Z = 2.796$	0.005
轻度	24(37.50)	37(59.68)		
中度	19(29.69)	10(16.13)		
重度	31(48.44)	15(24.19)		
HBVDNA $> 1000 \text{ copies/mL}$ [例(%)]	41(64.06)	24(38.71)	$\chi^2 = 8.105$	0.004
肿瘤直径 $\leq 5 \text{ cm}$ [例(%)]	24(37.50)	41(66.13)	$\chi^2 = 10.335$	0.001
微血管侵犯[例(%)]	33(51.56)	11(17.74)	$\chi^2 = 15.850$	< 0.001
分化程度[例(%)]			$Z = 2.709$	0.007
高分化	11(17.19)	26(41.94)		
中分化	26(40.63)	20(32.26)		
低分化	27(42.19)	16(25.81)		
巴塞罗那临床肝癌 A 期[例(%)]	22(34.37)	33(53.23)	$\chi^2 = 4.550$	0.033
甲胎蛋白 $> 400 \text{ ng/mL}$ [例(%)]	44(68.75)	26(41.94)	$\chi^2 = 9.171$	0.003
ADC($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, $\bar{x} \pm s$)	1.62 $\pm$ 0.27	1.90 $\pm$ 0.28	$t = 6.715$	< 0.001
Wnt5b(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)	2.06 $\pm$ 0.42	1.65 $\pm$ 0.44	$t = 5.351$	< 0.001

表 3 训练组 HBV-HCC 组织 Ki-67 表达的影响因素

因素	β 值	SE 值	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95% CI
酒精依赖程度	0.760	0.332	5.252	0.022	2.139	1.116 ~ 4.097
HBV-DNA 载量	1.502	0.616	5.939	0.015	4.492	1.342 ~ 15.035
肿瘤最大直径 >5cm	0.893	0.577	2.401	0.121	2.443	0.789 ~ 7.564
微血管侵犯	2.110	0.720	8.591	0.003	8.247	2.012 ~ 33.808
巴塞罗那临床肝癌分期	1.653	0.606	7.440	0.006	5.224	1.592 ~ 17.140
甲胎蛋白 >400 ng/mL	0.941	0.601	2.450	0.118	2.562	0.789 ~ 8.323
分化程度	-0.863	0.370	5.427	0.020	0.422	0.204 ~ 0.872
ADC	-3.462	1.084	10.204	0.001	0.031	0.004 ~ 0.262
Wnt5b	2.741	0.799	11.760	0.001	15.500	3.236 ~ 74.244
常量	-6.991					

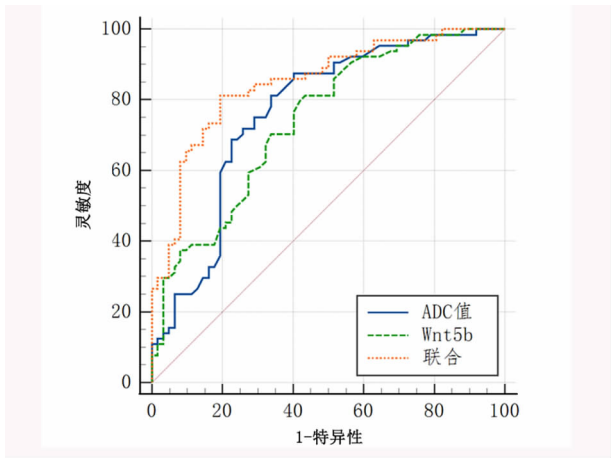


图 1 训练组 ADC 值、血清 Wnt5b 水平预测 HBV-HCC 组织 Ki-67 表达的 ROC 曲线

6. ADC 值、血清 Wnt5b 水平预测 HBV-HCC 组织 Ki-67 表达的决策曲线分析:当高风险阈值为 0 ~ 0.99 时,净受益率 >0,有临床意义,且随着高风险阈值减小,净受益率增加,在阈值 0.20 ~ 0.82 范围内,联合预测 HBV-HCC 组织 Ki-67 表达的净受益率优于单独检测,见图 2。

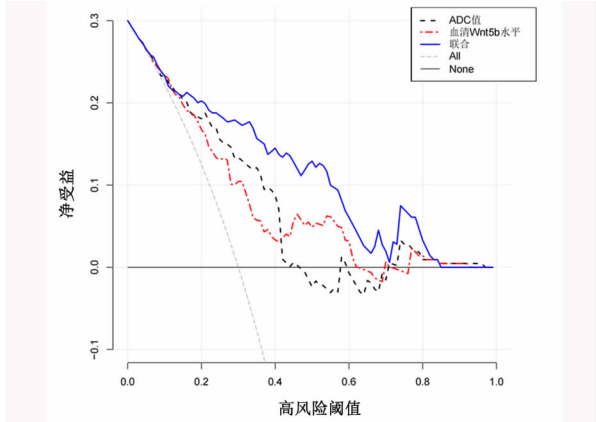


图 2 训练组 ADC 值、血清 Wnt5b 水平预测 HBV-HCC 组织 Ki-67 表达的决策曲线

7. 组外验证:验证组 54 例患者中 Ki-67 阳性率 >20% 的有 29 例。Ki-67 阳性率 >20% 者 ADC 值低于 Ki-67 阳性率 ≤20% 者,血清 Wnt5b 水平高于 Ki-67 阳性率 ≤20% 者 ($P < 0.05$),见表 4。验证组 ADC 值、血清 Wnt5b 水平联合预测 HBV-HCC 组织 Ki-67 表达的 AUC 优于单独指标预测价值,见图 3 (扫描文前二维码查看全文及详细数据资料)。决策曲线显示,当高风险阈值为 0 ~ 0.99 时,净受益率 >0,有临床意义,且随着高风险阈值减小,净受益率增加,在阈值 0.18 ~ 0.63 范围内,联合预测 HBV-HCC 组织 Ki-67 表达的净受益率优于单独检测,见图 4。

表 4 验证组不同患者 ADC 值、血清 Wnt5b 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Ki-67	例	ADC($\times 10^{-3}$ mm ² /s)	Wnt5b(ng/mL)
>20%	29	1.66 $\pm$ 0.29	2.04 $\pm$ 0.27
≤20%	25	1.96 $\pm$ 0.30	1.72 $\pm$ 0.28
<i>t</i> 值		3.731	4.269
<i>P</i> 值		0.001	<0.001

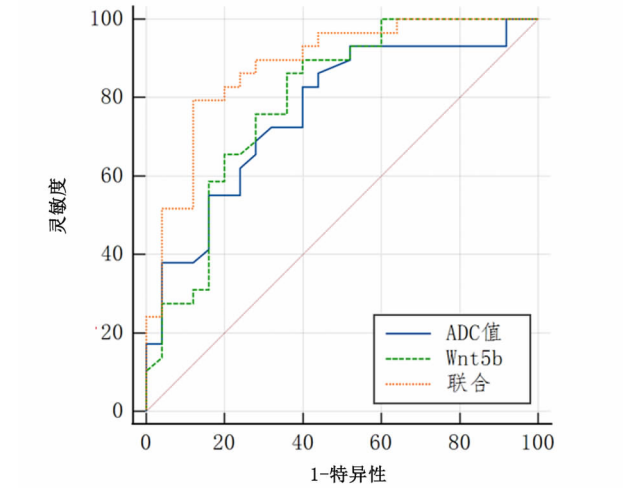


图 3 验证组 ADC 值、血清 Wnt5b 水平预测 HBV-HCC 组织 Ki-67 表达的 ROC 曲线

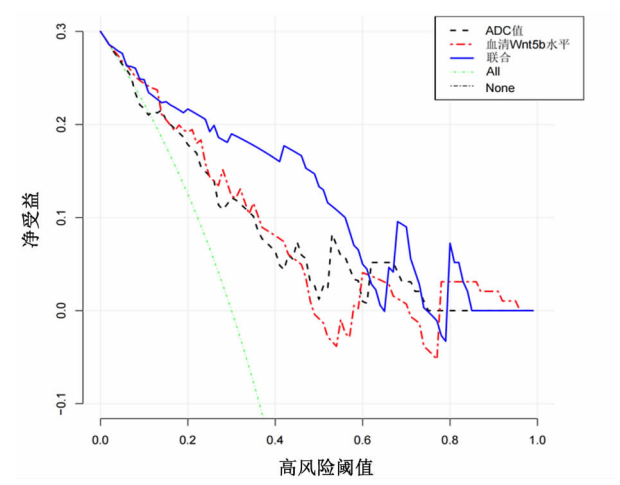


图 4 验证组 ADC 值、血清 Wnt5b 水平预测 HBV-HCC 组织 Ki-67 表达的决策曲线

讨论

HBV-HCC 具有高复发率和高病死率的特征^[11]。组织 Ki-67 表达上调会促进癌细胞增殖,是临床评估患者预后的重要指标。术前如何通过无创手段间接评估组织 Ki-67 表达情况是临床研究重点之一。

机体组织细胞密度及细胞膜透过性等因素的改变均会造成组织内水分子扩散运动的变化,DWI 技术主要反映活体组织内水分子的运动和交换能力,表现为信号强度的改变^[12]。目前 DWI 技术已被广泛应用于直肠、肾脏等器官的研究,并在检出病变、鉴别肿瘤良恶性、预后评估等方面的临床价值得到肯定^[13,14]。本研究发现,HBV-HCC 患者 ADC 值普遍降低,且活跃亚组降低更显著,提示 ADC 值变化可能与肝癌发生及癌细胞增殖活跃程度有关。研究发现 ADC 值受 b 值的影响,b 值的选择应尽可能降低几何变形、磁敏感伪影等对噪声比、信噪比的影响,确保 ADC 值接近组织的真实弥散值^[15]。本研究结合临床经验选取 b 值 0、800 s/mm²,得到图像可清晰观察病灶体积及信号特征,多因素 Logistic 回归分析显示,ADC 降低与 HBV-HCC 组织 Ki-67 高表达呈独立相关($P < 0.05$)。HBV-HCC 组织 Ki-67 表达阳性率越高提示肝癌细胞增殖越旺盛,恶性程度越高,癌组织具有更密集的细胞结构,以致水分子同向运动显著受限,同时细胞有丝分裂活动增强时,核分裂象增加,细胞体积小,核质比例较高,致使细胞外间隙缩小,这些均限制了水分子的弥散运动^[16,17],此时 DWI 示高信号,对应 ADC 值降低。研究发现 ADC 降低可能与肝癌微血管侵犯相关,血管

侵犯可能会导致不规则和不均匀的病变^[18]。微血管侵犯是肝癌重要的恶性生物学特性,反映肝癌细胞增殖及侵袭能力较强^[19,20]。本研究发现活跃亚组大部分存在微血管侵犯。上述研究说明,ADC 值与 HBV-HCC 组织 Ki-67 表达关系密切。

Wnt 信号通路在结肠癌、肾细胞癌等多种恶性肿瘤疾病中呈高度激活状态,参与恶性肿瘤的发生及发展过程^[21,22]。Wnt5b 是一种由肝细胞合成的蛋白质,它通过与细胞表面的受体结合,激活 Wnt 信号通路,从而影响细胞增殖、分化和迁移^[23,24]。Hu 等^[25]发现 Wnt 信号通路与肝脏修复和再生关系密切。姜浩等^[26]研究指出,Wnt5b 能诱导小鼠胎肝干细胞分化为成熟肝细胞样细胞,且该基因修饰的胎肝干细胞可显著促进慢性肝损伤小鼠肝脏的修复。推测血清 Wnt5b 水平变化可能与细胞增殖相关生物学过程有关。本研究发现,训练组血清 Wnt5b 水平高于对照组,且活跃亚组血清 Wnt5b 水平高于非活跃亚组($P < 0.05$)。分析主要原因可能是生理状态 Wnt 信号通路仅在器官发育、胚胎轴分化及细胞再生等过程中激活,其异常激活往往预示病理状态、癌前病变及癌症发生^[27],而 Wnt5b 作为 Wnt 信号通路的重要调节分子,其在机体中持续累积能通过激活下游途径特定靶基因的转录而活化 Wnt 信号通路,继而促使 Ki-67 等增殖细胞相关抗原的生成^[28,29]。上述研究提示,Wnt5b 可能参与肝癌细胞增殖过程。本研究发现血清 Wnt5b 水平是 HBV-HCC 组织 Ki-67 阳性率 $> 20\%$ 的独立危险因素,控制酒精依赖程度、HBV-DNA 载量等混杂因素为固定变量时,ADC 每降低一个单位,HBV-HCC 组织 Ki-67 阳性率 $> 20\%$ 的风险增加 31.258 倍,血清 Wnt5b 每升高一个单位,HBV-HCC 组织 Ki-67 阳性率 $> 20\%$ 的风险增加 14.50 倍。ROC 曲线分析显示,ADC 值联合血清 Wnt5b 水平预测 HBV-HCC 组织 Ki-67 表达的 AUC 值为 0.851,具有较高预测效能,当高风险阈值在 0.20 ~ 0.82 范围内时,联合预测净受益率优于单独检测,且组外验证结果与之类似,表明 ADC 值、血清 Wnt5b 水平变化与 HBV-HCC 组织 Ki-67 表达关系密切。尤其有酒精依赖及 HBV-DNA 载量 $> 1\,000$ copies/mL 的患者术前应积极检测 ADC 值、血清 Wnt5b 水平,以评估 HBV-HCC 组织 Ki-67 表达情况。本研究初步所得的界值在人群中的广泛代表性仍需继续探讨。

参考文献

1 Yang Sy, Yan ML, Duan YF, et al. Perioperative and long-term surviv-

al outcomes of laparoscopic versus laparotomic hepatectomy for BCLC stages 0-A hepatocellular carcinoma patients associated with or without microvascular invasion: a multicenter, propensity score matching analysis[J]. *Hepatol Int*,2022,16(4):892-905.

2 Walts AE,Mirocha JM,Marchevsky AM. Challenges in Ki-67 assessments in pulmonary large-cell neuroendocrine carcinomas[J]. *Histopathology*,2021,78(5):699-709.

3 胡梦洁,郁义星,范艳芬,等. 钆塞酸二钠增强 MRI 列线图模型在预测肝细胞组织 Ki-67 表达中的应用价值[J]. *中华放射学杂志*,2020,54(12):1185-1190.

4 Suthon S,Perkins RS,Bryja V,et al. WNT5B in Physiology and Disease[J]. *Front Cell Dev Biol*,2021,9(1):667581-667600.

5 徐龙京,卜爽爽,牛智领. 干扰 WNT5B 抑制胃癌细胞的集落形成、侵袭和迁移[J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*,2021,30(3):246-252.

6 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]. *传染病信息*,2020,33(6):481-500.

7 中华医学会感染病学分会,中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)[J]. *临床肝胆病杂志*,2019,35(12):2648-2669.

8 许露露,舒健,杨春梅. MRI 纹理特征与肝细胞肝癌 Ki-67 表达的相关性[J]. *放射学实践*,2020,35(9):1127-1131.

9 王珣璠,刘楠楠,叶贝珠,等. 基于烟草依赖疾病特征人群烟草依赖测量工具选择[J]. *中国公共卫生*,2020,36(2):270-272.

10 潘建设,郑克,刘家洪,等. 血浆摄食素在男性酒精依赖患者戒断后心理渴求及复饮中的作用[J]. *中国慢性病预防与控制*,2019,27(11):827-830.

11 李思雯,黄文杰. 肝细胞癌生物标志物的研究进展:对于临床诊断及预后的意义[J]. *内科急危重症杂志*,2023,29(1):6-10.

12 Granata V,Fusco R,Amato DM,et al. Beyond the vascular profile: conventional DWI,IVIM and kurtosis in the assessment of hepatocellular carcinoma[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*,2020,24(13):7284-7293.

13 赵言,刘文. HR-T2WI 联合 DWI 在直肠癌壁外血管侵犯评估中的应用[J]. *中国医学计算机成像杂志*,2022,28(5):505-509.

14 Thormann M,Heitmann F,Wrobel V,et al. Interstitial brachytherapy of the liver for renal cell carcinoma: ADC measurements Do not predict overall survival[J]. *In Vivo*,2022,36(6):2945-2951.

15 马佳宁,杨萍,李乐义. 不同 b 值下弥散加权成像及表观弥散系数在老年肺部肿瘤的临床研究[J]. *中国 CT 和 MRI 杂志*,2020,18(2):33-36.

16 Xing LH,Zhuo LY,Zhang Y,et al. DWI combined with hepatobiliary-phase enhanced imaging can better differentiate cholangiocarcinoma from atypical liver abscesses[J]. *Front Oncol*,2022,12(1):723089-723096.

17 徐志宾,钟熹,江求海,等. DWI 鉴别肝硬化背景下 LI-RADS 4 级肝癌与不典型增生结节[J]. *放射学实践*,2022,37(4):493-497.

18 Deng Y,Li J,Xu H,et al. Diagnostic accuracy of the apparent diffusion coefficient for microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. *J Clin Transl Hepatol*,2022,10(4):642-650.

19 江涛,司安锋,黄鑫,等. 微血管侵犯对肝癌肝移植患者预后的影响[J]. *临床肿瘤学杂志*,2020,25(4):316-321.

20 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.

21 马旭冉,王敦方,冯雪,等. 基于 Wnt 信号通路研究黄芩汤干预炎症微环境下结肠癌细胞上皮间质转化与细胞周期进程的作用机制[J]. *中草药*,2023,54(7):2155-2162.

22 刘扬帆,蔡政,魏光敏,等. 敲减 microRNA-27a 通过 Wnt/ β -catenin 信号通路 抑制肾细胞癌增殖和转移[J]. *中国药理学通报*,2020,36(1):115-121.

23 Perkins RS,Suthon S,Miranda-carboni GA,et al. WNT5B in cellular signaling pathways[J]. *J Semin Cell Dev Biol*,2022,125(1):11-16.

24 胡鹏蕴,赵宏峰,杨小伟,等. 新型促癌基因 LSM11 通过 Wnt/ β -catenin 信号通路促进肝癌细胞增殖[J]. *实用肝脏病杂志*,2022,25(5):628-632.

25 Hu S,Monga SP. Wnt/ β -Catenin signaling and liver regeneration: circuit biology and opportunities[J]. *Gene Expr*,2021,20(3):189-199.

26 姜浩,谢卓君,张昊东,等. Wnt5b 过表达对小鼠胚胎肝干细胞分化的影响及其对小鼠慢性肝损伤的修复作用[J]. *解剖学报*,2022,53(4):461-469.

27 丁兢,段斌炜,邱亮. 微小 RNA-320a 和钠氢交换调控因子 1 在肝细胞癌中的表达及机制[J]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2020,12(3):59-64.

28 Kang SK,Bae HJ,Kwon WS,et al. Inhibition of the bromodomain and extra-terminal family of epigenetic regulators as a promising therapeutic approach for gastric cancer[J]. *Cell Oncol (Dordr)*,2021,44(6):1387-1403.

29 雷坤阳,谢文杰,孙庭,等. 长链非编码 RNA ARAP1-AS1 在肾透明细胞癌中的表达及作用研究[J]. *中国癌症杂志*,2022,32(1):34-40.

(2024-03-07 收稿 2025-07-03 修回)

附表 1 3 组基线资料比较（结果 1 相关数据）

项目	训练组（n=126）	验证组（n=54）	对照组（n=126）	统计量值	P 值
男（例）	93	40	90	$\chi^2=0.228$	0.892
年龄（岁， $\bar{x}\pm s$ ）	58.34±4.39	59.27±4.81	59.05±4.52	$F=1.137$	0.322
体重指数（kg/m ² ， $\bar{x}\pm s$ ）	22.86±2.01	22.92±1.89	23.01±1.93	$F=0.186$	0.830
烟草依赖[例（%）]				$\chi^2=0.305$	0.990
轻度	44（34.92）	19（35.19）	46（36.51）		
中度	37（29.37）	16（29.63）	39（30.95）		
重度	45（35.71）	19（35.19）	41（32.54）		
酒精依赖[例（%）]				$\chi^2=0.320$	0.989
轻度	61（48.41）	25（46.30）	62（49.21）		
中度	19（15.08）	9（16.67）	21（16.67）		
重度	46（36.51）	20（37.04）	43（34.13）		
高血压[例（%）]	44（34.92）	20（37.04）	42（33.33）	$\chi^2=0.236$	0.889
高血脂[例（%）]	27（21.43）	12（22.22）	28（22.22）	$\chi^2=0.027$	0.986
糖尿病[例（%）]	20（15.87）	8（14.81）	18（14.29）	$\chi^2=0.127$	0.939
HBVDN 阳性[例（%）]	112（88.89）	47（87.04）	101（80.16）	$\chi^2=3.979$	0.137
HBeAg 阳性[例（%）]	23（18.25）	11（20.37）	19（15.08）	$\chi^2=0.869$	0.648

注：烟草依赖程度参照尼古丁依赖检验量表^[9]评估，≤4 分为轻度，5 分为中度，≥6 分为重度；酒精依赖程度参照酒精依赖筛查量表^[10]评估，≤15 分为轻度，16~19 分为中度，≥20 分为重度

附表 2 训练组 2 个亚组临床资料、ADC 值及血清 Wnt5b 水平比较(结果 3 相关数据)

项目	活跃亚组 (n=64)	非活跃亚组 (n=62)	统计量值	P 值
男 (例)	50	43	$\chi^2=1.253$	0.263
年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	58.96 $\pm$ 4.23	57.69 $\pm$ 4.55	$t=1.623$	0.107
体重指数 (kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	23.68 $\pm$ 2.04	24.05 $\pm$ 2.11	$t=1.001$	0.319
烟草依赖程度[例 (%)]			$Z=0.383$	0.765
轻度	22 (34.38)	22 (35.48)		
中度	18 (28.13)	19 (30.65)		
重度	24 (37.50)	21 (33.87)		
酒精依赖程度[例 (%)]			$Z=2.796$	0.005
轻度	24 (37.50)	37 (59.68)		
中度	19 (29.69)	10 (16.13)		
重度	31 (48.44)	15 (24.19)		
高血压[例 (%)]	24 (37.50)	20 (32.26)	$\chi^2=0.381$	0.537
高血脂[例 (%)]	15 (23.44)	12 (19.35)	$\chi^2=0.312$	0.577
糖尿病[例 (%)]	11 (17.19)	9 (14.52)	$\chi^2=0.028$	0.868
HBVDNA> 1000copies/mL[例 (%)]	41 (64.06)	24 (38.71)	$\chi^2=8.105$	0.004
肝硬化[例 (%)]	50 (78.13)	46 (71.88)	$\chi^2=0.667$	0.414
肿瘤直径≤5 cm[例 (%)]	24 (37.50)	41 (66.13)	$\chi^2=10.335$	0.001
单发肿瘤[例 (%)]	34 (53.13)	35 (56.45)	$\chi^2=0.141$	0.708
微血管侵犯[例 (%)]	33 (51.56)	11 (17.74)	$\chi^2=15.850$	<0.001
分化程度[例 (%)]			$Z=2.709$	0.007
高分化	11 (17.19)	26 (41.94)		
中分化	26 (40.63)	20 (32.26)		
低分化	27 (42.19)	16 (25.81)		
左肝病灶[例 (%)]	26 (40.63)	23 (37.10)	$\chi^2=0.165$	0.685
巴塞罗那临床肝癌 A 期	22 (34.37)	33 (53.23)	$\chi^2=4.550$	0.033
甲胎蛋白>400 ng/mL[例 (%)]	44 (68.75)	26 (41.94)	$\chi^2=9.171$	0.003
ADC ($\bar{x}\pm s$, $\times 10^{-3}$ mm ² /s)	1.62 $\pm$ 0.27	1.90 $\pm$ 0.28	$t=6.715$	<0.001

Wnt5b ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)	2.06±0.42	1.65±0.44	t=5.351	<0.001
----------------------------------	-----------	-----------	---------	--------

附表 3 自变量及因变量赋值说明（结果 4 相关说明）

变量	赋值说明
因变量	
Ki-67	≤20%=0， > 20%=1
自变量	
酒精依赖程度	轻度=1， 中度=2， 重度=3
HBV-DNA 载量	≤10 ⁴ =1， >10 ⁴ =2
肿瘤最大直径	≤5 cm=1， >5 cm=2
微血管侵犯	无=0， 有=1
巴塞罗那临床肝癌分期	A 期=1， B 期=2
血清甲胎蛋白	≤400 ng/ml=1， >400 ng/ml=2
分化程度	低分化=1， 中分化=2， 高分化=3
ADC	具体值
Wnt5b	具体值

附表 4 训练组 ADC 值、血清 Wnt5b 水平对 HBV-HCC 组织 Ki-67 表达的预测价值（结果 5 相关数据）

指标	AUC	95%CI	Z 统计	P 值	cut-off 值	Youden 指数	灵敏度（%）	特异性（%）
ADC	0.766	0.682~0.836	6.107	<0.001	≤1.84 ×10 ⁻³ mm ² /s	0.474	81.25	66.13
Wnt5b	0.742	0.657~0.816	5.558	<0.001	>1.79 ng/mL	0.378	79.69	58.06
联合	0.851	0.774~0.906	10.129	<0.001		0.619	81.25	80.65

附表 5 验证组 ADC 值、血清 Wnt5b 水平对 HBV-HCC 组织 Ki-67 表达的预测价值（结果 7 相关数据）

指标	AUC	95%CI	Z 统计	P 值	cut-off 值	Youden 指数	灵敏度（%）	特异性（%）
ADC	0.765	0.630~0.870	4.019	<0.001	≤1.91M mm ² /s	0.428	82.76	60.00
Wnt5b	0.793	0.661~0.891	4.621	<0.001	>1.79ng/mL	0.502	86.21	64.00
联合	0.880	0.763~0.953	8.045	<0.001		0.673	79.31	88.00