

## 论 著

## 动态对比增强磁共振联合PSA诊断前列腺癌价值探讨

陈 爽<sup>1</sup> 陈子健<sup>2,\*</sup> 钟建锋<sup>3</sup>李 东<sup>1</sup> 马金莲<sup>1</sup>

1.江阴市中医院影像科 (江苏无锡 214400)

2.南京军区总院影像科 (江苏南京 210000)

3.江阴市人民医院影像科 (江苏无锡 214400)

【摘要】目的 探讨动态对比增强磁共振(DCE-MRI)联合前列腺特异性抗原(PSA)诊断前列腺癌价值。

方法 回顾性分析本院2012年5月至2019年8月80例前列腺疾病患者,依照前列腺穿刺活检或手术病理结果分为前列腺癌组(n=42)、良性前列腺增生组(n=38),同时又依照病理分级差异,将前列腺癌分为低级别组(n=19)、高级别组(n=23)两个亚组。所有患者均行盆腔常规MRI、DWI及DCE-MRI扫描,检测血清PSA含量,分析DCE-MRI联合PSA诊断前列腺癌价值。结果 前列腺癌组血清PSA水平高于前列腺增生组, DCE-MRI参数 $K^{trans}$ 、 $K_{ep}$ 、 $V_e$ 高于前列腺增生组( $P<0.05$ ); DCE-MRI参数联合PSA鉴别良恶性病灶ROC曲线下面积为0.956,高于DCE-MRI各参数联合鉴别ROC曲线下面积(0.910),高于单独血清PSA、 $K^{trans}$ 、 $K_{ep}$ 、 $V_e$ 检测下ROC曲线下面积(0.821、0.810、0.818、0.779,  $P<0.05$ );病理分级为低级别组血清PSA水平低于高级别组, DCE-MRI参数 $K^{trans}$ 、 $K_{ep}$ 、 $V_e$ 低于高级别组( $P<0.05$ ); DCE-MRI参数联合PSA鉴别不同病理分级ROC曲线下面积为0.902, DCE-MRI鉴别不同病理分级ROC曲线下面积0.888,二者比较差异显著( $P>0.05$ ); DCE-MRI参数联合或不联合血清PSA鉴别不同病理分级ROC曲线下面积高于单独血清PSA、 $K^{trans}$ 、 $K_{ep}$ 、 $V_e$ 检测下ROC曲线下面积(0.808、0.815、0.824、0.780,  $P<0.05$ )。结论 DCE-MRI联合PSA可有效提高良恶性前列腺疾病的诊断效能,且二者联合在前列腺癌病理分级的区分上具有较高的价值。

【关键词】前列腺癌; 动态对比增强磁共振; 前列腺特异性抗原; 诊断价值

【中图分类号】R445.2; R697+.3; R737.25

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2022.01.045

## Diagnostic Value of DCE-MRI Combined with PSA in Prostate Cancer

CHEN Shuang<sup>1</sup>, CHEN Zi-jian<sup>2,\*</sup>, ZHONG Jian-feng<sup>3</sup>, LI Dong<sup>1</sup>, MA Jin-lian<sup>1</sup>.

1.Department of Imaging, Jiangyin Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuxi 214400, Jiangsu Province, China

2.Department of Imaging, Nanjing Military Command General Hospital, Nanjing 210000, Jiangsu Province, China

3.Department of Imaging, Jiangyin People's Hospital, Wuxi 214400, Jiangsu Province, China

## ABSTRACT

**Objective** To explore diagnostic value of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) combined with prostate specific antigen (PSA) in prostate cancer (PC). **Methods** A retrospective analysis was performed on 80 patients with prostate disease in the hospital from May 2012 to August 2019. According to results of prostate needle biopsy or surgical pathology, they were divided into PC group (n=42) and benign prostatic hyperplasia (BPH) group (n=38). According to different pathological grades, PC group was divided into two low-grade group (n=19) and high-grade group (n=23). All patients underwent routine pelvic MRI, DWI and DCE-MRI scans. The contents of serum PSA were detected. The diagnostic value of DCE-MRI combined with PSA in of PC was analyzed. **Results** The level of serum PSA in PC group was higher than that in BPH group, and DCE-MRI parameters  $K^{trans}$ ,  $K_{ep}$ , and  $V_e$  were higher than those in BPH group ( $P<0.05$ ). The area under the ROC curve (AUC) of all DCE-MRI parameters combined with PSA for identifying benign and malignant lesions was 0.956, which was higher than that of combination of all DCE-MRI parameters (0.910), which were higher than that of PAS,  $K^{trans}$ ,  $K_{ep}$ , and  $V_e$  (0.821, 0.810, 0.818, 0.779,  $P<0.05$ ). The level of serum PSA in low-grade group was lower than that in high-grade group, and DCE-MRI parameters  $K^{trans}$ ,  $K_{ep}$ , and  $V_e$  were lower than those in high-grade group ( $P<0.05$ ). The areas under the ROC curve of DCE-MRI parameters combined with PSA or DCE-MRI alone for identifying different pathological grades were 0.902 and 0.888 ( $P>0.05$ ). AUC of DCE-MRI parameters combined or not combined with serum PSA for identifying different pathological grades was higher than that of serum PSA,  $K^{trans}$ ,  $K_{ep}$ , and  $V_e$  (0.808, 0.815, 0.824, 0.780,  $P<0.05$ ). **Conclusion** DCE-MRI combined with PSA can effectively improve diagnostic efficiency for benign and malignant prostate diseases. And combination of the two is of relatively higher value in distinguishing pathological grades of PC.

**Keywords:** Prostate Cancer; Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging; Prostate-Specific Antigen; Diagnostic Value

前列腺癌为男性常见恶性肿瘤,发病率居全球癌症的第5位,是造成男性癌症死亡的主要病因之一。前列腺癌患者初期多无明显症状,若能早期发现,并做出准确诊断给予治疗,对改善患者预后具有积极意义<sup>[1]</sup>。磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI)具有软组织分辨率高、无辐射、多参数与多方位成像等诸多优势,是前列腺疾病诊断的重要方法之一<sup>[2]</sup>。传统T<sub>2</sub>WI序列可显示前列腺解剖结构,前列腺癌T<sub>2</sub>WI序列表现为低信号,然而前列腺炎等呈现出低信号,特异性不高<sup>[3]</sup>。磁共振动态对比增强(dynamic contrast enhanced MRI, DCE-MRI)可进一步定量反映微循环血流动力学状态,因此广泛应用于前列腺癌的诊断<sup>[4]</sup>。前列腺特异性抗原(prostate specific antigen, PSA)是由前列腺腺泡与导管上皮生成的特异性糖蛋白,从上世纪60年代被发现后,在前列腺癌的诊断、分期以及疗效观察中发挥了重要作用。本研究通过DCE-MRI联合PSA诊断前列腺癌,以期为指导临床前列腺癌早期诊断和治疗提供参考。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 回顾性分析本院2012年5月至2019年8月80例前列腺疾病患者临床资料,年龄43~78岁,平均年龄(65.88±4.97)岁;依照前列腺穿刺活检或手术病理结果分为前列腺癌组(n=42)、良性前列腺增生组(n=38),同时又依照病理分级差异,

【第一作者】陈 爽,男,副主任医师,主要研究方向:医学影像学。E-mail: chenshuangmi@sina.com

【通讯作者】陈子健,男,主治医师,主要研究方向:医学影像学。E-mail: chen zijian333666@163.com

将前列腺癌分为低级别组(n=19)、高级别组(n=23)两个亚组。

纳入标准：临床诊断为前列腺病变且通过病理证实；通过DCE-MRI检测；通过血清PSA检测；临床资料完整者。排除标准：合并泌尿系统感染、留置尿管、膀胱灌注者；合并严重的心肺等疾病不能耐受前列腺穿刺者；盆腔放射治疗史；影像学检查禁忌者；既往前列腺切除手术者；合并其他良恶性肿瘤者。

## 1.2 方法

1.2.1 DCE-MRI检查 采用西门子Avanto 1.5T磁共振扫描，8通道线圈，扫描范围：前列腺、精囊腺以及周围邻近组织结构。轴位T<sub>2</sub>WI：TR 2100ms，TE 71ms，层厚5.8mm，层距1mm，视野25cm×25cm，矩阵300×190，激励4次。轴位T<sub>1</sub>WI：TR 610ms，TE 8.9ms，层厚5.8mm，层距1mm，视野25cm×25cm，激励2次，矩阵300×190。轴位T<sub>2</sub>WI+FS：TR 2500ms，TE 71ms，层厚5.8mm，层距1mm，视野25cm×25cm，激励4次，矩阵320×190。冠状位T<sub>2</sub>WI+FS：TR 3800ms，TE 88ms，层厚5mm，层距1mm，视野23cm×23cm，激励4次，矩阵285×190。轴位DWI：TR 4030ms，TE 78ms，层厚5.8mm，层距1mm，视野25cm×25cm，激励4次，矩阵126×126，b值设置为800s/mm<sup>2</sup>。动态增强：TR 3.8ms，TE 1.4ms，TI 7.2，层厚5mm，层距3.0mm，视野50cm×34cm，激励0.73次，矩阵222×150，翻转角15°。肘静脉注射对比剂钆双胺，注射时间为第3期扫描开始时，流率2.5mL/s，剂量14mL，生理盐水冲洗静脉及管道，每期扫描52层，共不间断扫描32期，时间为5min12s。

1.2.2 图像分析 将扫描数据传送至工作站进行后处理，对病灶进行分析。确定癌灶区、外周带以及中央腺体癌灶，于癌灶中心放置ROI，使其位于癌灶范围内，注意避开前列腺和直肠临近位置、外周带及中央腺体交界部位、精囊根部、射精管、精阜、尿道、囊变、出血、钙化灶。得到DCE-MRI定量参数值：速率常数(K<sub>ep</sub>)、转运常数(K<sup>trans</sup>)、血管外细胞外间隙体积百分数(V<sub>e</sub>)，重复测量2次后取均值。

1.2.3 PSA含量测定 在前列腺穿刺前2周，空腹采集静脉血

3mL，放置1h，3000r/min离心10min后，取血清置于-20℃条件下保存，等待检测。通过美国ACCESS免疫发光仪进行血清PSA定量检测。

1.3 病理分级标准<sup>[5]</sup> Gleason分级法进行分级，按分化程度评分，主次二者相加，依据得分结果分组，分为低级别组[Gleason评分≤6分或(主要分化3分+次要分化4分=7分)]和高级别组[Gleason评分≥8分或(主要分化4分+次要分化3分=7分)]。

1.4 统计学方法 采用SPSS 22.0进行数据分析，组间计量资料比较采用t检验，以病理诊断结果作为“金标准”，通过受试者工作曲线(ROC)计算前列腺病灶诊断效能，P<0.05代表差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 前列腺癌组与良性前列腺增生组DCE-MRI参数与PSA水平比较 前列腺癌组血清PSA水平高于前列腺增生组，DCE-MRI参数K<sup>trans</sup>、K<sub>ep</sub>、V<sub>e</sub>高于前列腺增生组(P<0.05)，见表1。

2.2 DCE-MRI参数联合PSA鉴别良恶性病灶诊断效能 DCE-MRI参数联合PSA鉴别良恶性病灶ROC曲线下面积为0.956，高于DCE-MRI各参数联合鉴别ROC曲线下面积(0.910)，高于单独血清PSA、K<sup>trans</sup>、K<sub>ep</sub>、V<sub>e</sub>检测下ROC曲线下面积(0.821、0.810、0.818、0.779，P<0.05)，见表2、图1。

2.3 不同病理分级DCE-MRI参数与PSA水平比较 病理分级为低级别组血清PSA水平低于高级别组，DCE-MRI参数K<sup>trans</sup>、K<sub>ep</sub>、V<sub>e</sub>低于高级别组(P<0.05)，见表3。

2.4 DCE-MRI参数联合PSA鉴别不同病理分级诊断效能 DCE-MRI参数联合PSA鉴别不同病理分级ROC曲线下面积为0.902，高于DCE-MRI各参数联合鉴别不同病理分级ROC曲线下面积(0.888)，二者比较差异显著(P>0.05)；DCE-MRI参数联合或不联合血清PSA鉴别不同病理分级ROC曲线下面积高于单独血清PSA、K<sup>trans</sup>、K<sub>ep</sub>、V<sub>e</sub>检测下ROC曲线下面积(0.808、0.815、0.824、0.780，P<0.05)，见表4、图2。

表1 前列腺癌组与良性前列腺增生组DCE-MRI参数与PSA水平比较

| 组别     | n  | PSA(ng/mL) | K <sup>trans</sup> (min <sup>-1</sup> ) | K <sub>ep</sub> (min <sup>-1</sup> ) | V <sub>e</sub> |
|--------|----|------------|-----------------------------------------|--------------------------------------|----------------|
| 前列腺增生组 | 38 | 8.73±2.25  | 0.21±0.03                               | 1.37±0.41                            | 0.18±0.05      |
| 前列腺癌组  | 42 | 32.75±9.36 | 0.54±0.17                               | 2.56±0.78                            | 0.26±0.08      |
| t      |    | 15.413     | 11.794                                  | 8.409                                | 5.297          |
| P      |    | <0.01      | <0.01                                   | <0.01                                | <0.01          |

表2 DCE-MRI参数联合PSA鉴别良、恶性病灶诊断效能

| 指标                 | 临界值                    | AUC   | 95%CI       | P值    | 敏感度(%) | 特异度(%) |
|--------------------|------------------------|-------|-------------|-------|--------|--------|
| PSA                | >17.07ng/mL            | 0.821 | 0.731-0.911 | 0.000 | 86.70  | 63.70  |
| K <sup>trans</sup> | >0.42min <sup>-1</sup> | 0.810 | 0.714-0.907 | 0.000 | 75.40  | 72.30  |
| K <sub>ep</sub>    | >1.98min <sup>-1</sup> | 0.818 | 0.720-0.915 | 0.000 | 82.30  | 68.10  |
| V <sub>e</sub>     | >0.22                  | 0.779 | 0.681-0.878 | 0.000 | 54.80  | 87.50  |
| DCE-MRI各参数联合       |                        | 0.910 | 0.845-0.969 | 0.000 | 82.10  | 91.10  |
| 联合检测               |                        | 0.956 | 0.908-1.000 | 0.000 | 89.10  | 95.40  |

表3 不同病理分级DCE-MRI参数与PSA水平比较

| 组别   | n  | PSA(ng/mL) | K <sup>trans</sup> (min <sup>-1</sup> ) | K <sub>ep</sub> (min <sup>-1</sup> ) | V <sub>e</sub> |
|------|----|------------|-----------------------------------------|--------------------------------------|----------------|
| 低级别组 | 19 | 27.45±6.60 | 0.40±0.12                               | 1.74±0.51                            | 0.23±0.05      |
| 高级别组 | 23 | 37.13±9.59 | 0.65±0.18                               | 3.24±0.76                            | 0.28±0.07      |
| t    |    | 3.727      | 5.173                                   | 7.338                                | 2.609          |
| P    |    | <0.01      | <0.01                                   | <0.01                                | 0.013          |

表4 DCE-MRI参数联合PSA鉴别不同病理分级前列腺癌诊断效能

| 指标                 | 临界值                    | AUC   | 95%CI       | P值    | 敏感度(%) | 特异度(%) |
|--------------------|------------------------|-------|-------------|-------|--------|--------|
| PSA                | >31.32ng/mL            | 0.808 | 0.671-0.944 | 0.000 | 78.30  | 84.20  |
| K <sup>trans</sup> | >0.54min <sup>-1</sup> | 0.815 | 0.687-0.943 | 0.000 | 73.90  | 84.20  |
| K <sub>ep</sub>    | >2.35min <sup>-1</sup> | 0.824 | 0.697-0.950 | 0.000 | 82.60  | 78.90  |
| V <sub>e</sub>     | >0.22                  | 0.780 | 0.639-0.922 | 0.002 | 65.20  | 84.20  |
| DCE-MRI各参数联合       |                        | 0.888 | 0.788-0.988 | 0.000 | 73.90  | 100.00 |
| 联合检测               |                        | 0.902 | 0.813-0.990 | 0.000 | 82.60  | 84.20  |

2.5 病例资料分析 患者，男性，73岁，婚姻状态：已婚，民族：汉族。无手术外伤史、无家族性肿瘤病史。于2015年6月开始出现夜尿增多，渐进性排尿不畅，未出现肉眼血尿，经血清检查PSA含量为16.1ng/mL。体检显示前列腺2度大，中央沟浅，质切实，未触及明显的硬结，经病理学检查确诊为前列腺癌。DCE-MRI扫描图像见图3。

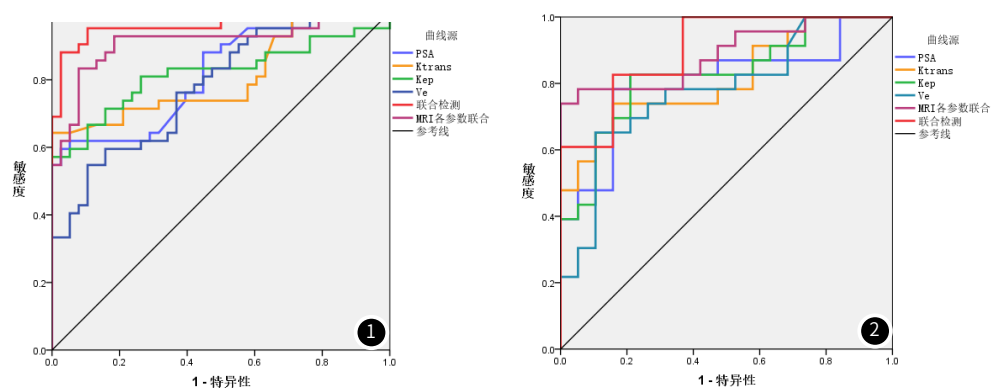


图1 DCE-MRI参数联合PSA鉴别良、恶性病灶ROC曲线分析。图2 DCE-MRI参数联合PSA鉴别不同病理分级前列腺癌ROC曲线分析。

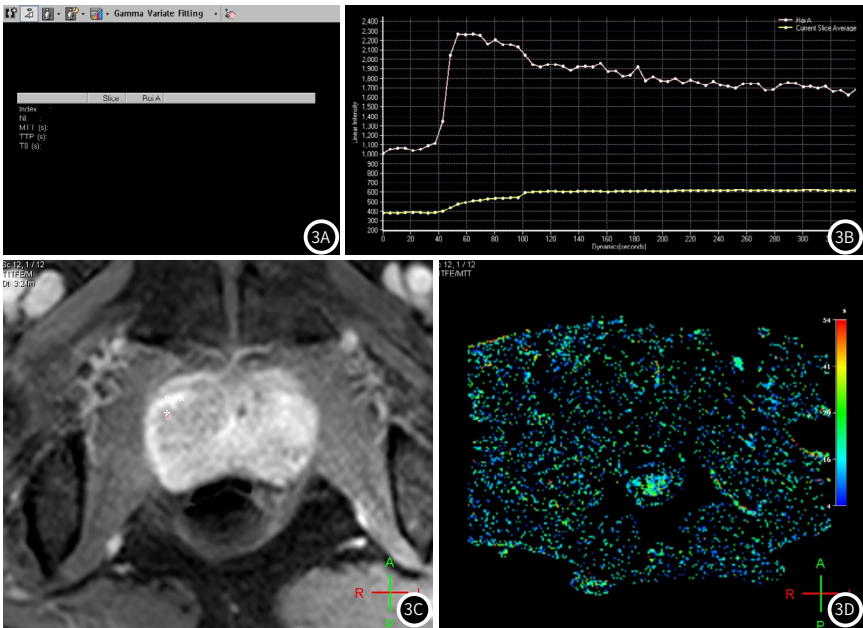


图3A 指标量化数值；图3B DCE动态时间信号曲线图呈速升速降型；图3C 感兴趣区的成像勾画ROI；图3D 平均强化伪彩图。

### 3 讨论

前列腺癌发病率存在地域性差异,在发达国家前列腺癌发病率占高达肿瘤新发病例的19%以上,而发展中国家占5.3%左右<sup>[6]</sup>。中国前列腺癌发病率相对较低,然而近年来,发病率也存在明显升高趋势,严重威胁男性健康。前列腺发病初期通常无明显症状,因此有效的临床诊断和筛查具有重要意义。目前前列腺癌检查方法包括核素骨显像、直肠指检、前列腺PSA、CT、B超、MRI、前列腺穿刺活检等<sup>[7]</sup>。PSA属于激肽释放酶家族蛋白,存在于前列腺液、前列腺组织、尿液、血清中,被广泛应用于前列腺癌诊断、筛选、术后评价中<sup>[8]</sup>。然而血清PSA不具疾病特异性,肿瘤和非肿瘤均可造成血清PSA升高,存在一定的假阳性率<sup>[9]</sup>。DCE-MRI基于肿瘤的血管生成,通过连续采集一系列图像,监测钆螯合剂转换过程,获取图像,反映信号变化,得到定量或半定量参数,进而分析评价病变情况<sup>[10]</sup>。DCE-MRI定量分析参数包括 $K^{trans}$ 、 $K_{ep}$ 、 $V_e$ 等; $K^{trans}$ 是指单位时间内对比剂由血液到组织间隙的转运容积,与毛细血管表面积和渗透性以及血流量有关; $K_{ep}$ 是指单位时间内从血管外细胞外间隙回流到血管中的对比剂剂量; $V_e$ 是指渗透到患者血管外细胞外间隙的对比剂占血管外细胞外间隙体积百分比<sup>[11]</sup>。

本研究中前列腺癌组血清PSA以及DCE-MRI参数 $K^{trans}$ 、 $K_{ep}$ 、 $V_e$ 高于前列腺增生组, $K^{trans}$ 、 $K_{ep}$ 很好地反映了前列腺肿瘤微血管结构的变化,黄启标等<sup>[12]</sup>的研究结果与本研究结果一致。临床上对于 $V_e$ 在前列腺癌中的诊断的研究结果存在一定的争议,部分学者认为 $V_e$ 在前列腺癌的诊断中具有重要价值,并指出 $V_e$ 升高是因为前列腺癌组织细胞外间隙扩大导致的,也有学者研究指出前列腺癌中央区和前列腺增生 $V_e$ 比较无明显差异。本研究中 $V_e$ 检测下ROC曲线下面积0.779,略低于其他两种参数,但比较差异无统计学意义。Dulaney等<sup>[13]</sup>研究认为PSA联合DCE-MRI诊断癌性病变灵敏度、特异度分别为91.60%、89.80%,ROC曲线下面积为0.935,本研究中DCE-MRI参数联合PSA鉴别良恶性病灶ROC曲线下面积为0.956,灵敏度与特异度分别为89.10%、95.40%,与其研究结果相近,且高于DCE-MRI各参数联合诊断下面积(0.910)。DCE-MRI联合PSA可有效提高鉴别前列腺癌与前列腺增生效能。

本研究对比分析高级别与低级别病理分级DCE-MRI参数以及血清PSA差异,结果显示,低级别组血清PSA水平、 $K^{trans}$ 、 $K_{ep}$ 、 $V_e$ 参数低于高级别组,肿瘤级别越高,细胞代谢速度越快,微血管增加,血管壁通透性以及细胞外血管外间隙比例增加,对比剂的交换速率加快。本研究中DCE-MRI各参数联合鉴别不同病理分级ROC曲线下面积0.888,具有较高的诊断能。Wang等<sup>[14]</sup>研究中对血清PSA水平与前列腺临床分期以及病理分级的关系进行分析,发现PSA在一定程度上可反映前列腺癌的病理变化。本研究中鉴别不同病理分级前列腺癌诊断ROC曲线下面积达到0.808,但DCE-MRI参数联合PSA与不联合PSA鉴别诊断不同病理分级前列腺癌ROC曲线下面积无明显差异,

不同于Mazzetti等<sup>[15]</sup>的研究结果,分析原因可能是由于部分患者合并有不同程度的前列腺增生,同时随着肿瘤生长及病理分级改变,细胞分泌PSA的能力下降。

综上所述,DCE-MRI联合PSA可有效提高良恶性前列腺疾病的诊断效能,且二者联合在前列腺癌病理分级的区分上具有较高的价值。

### 参考文献

- [1] 刘大亮,李国权,陈玲,等.<sup>68</sup>Ga-PSMA-617 PET/CT与多参数MRI诊断前列腺癌的对比研究[J].中华核医学与分子影像杂志,2019,39(2):72-76.
- [2] Scialpi M,Prosperi E,D'Andrea A,et al.Biparametric versus multiparametric MRI with non-endorectal coil at 3T in the detection and localization of prostate cancer[J].Anticancer Res,2017,37(3):1263-1271.
- [3] Wu X C,Reinikainen P,Kapanen M,et al.Diffusion-weighted MRI provides a useful biomarker for evaluation of radiotherapy efficacy in patients with prostate cancer[J].Anticancer Res,2017,37(9):5027-5032.
- [4] 彭伟,罗鹏程,叶志华,等.磁共振动态增强扫描Tofts模型对中央叶前列腺癌及前列腺增生鉴别诊断价值[J].临床军医杂志,2019,16(7):24-25.
- [5] 方友强,高新,周祥福,等.血清PSA值与穿刺标本Gleason评分预测前列腺癌病理分级[J].中华泌尿外科杂志,2007,28(12):835-838.
- [6] 陈启龙,姚选军,高宏.3.0T动态增强核磁共振成像技术对老年前列腺癌患者的临床诊断意义[J].国际泌尿系统杂志,2018,38(6):893.
- [7] Na R,Zheng S L,Han M,et al.Germline mutations in ATM and BRCA1/2 distinguish risk for lethal and indolent prostate cancer and are associated with early age at death[J].Euro Urol,2017,16(3):832-833.
- [8] 高自颖,甄拴平.血清总前列腺特异性抗原表达的随龄变化及其在前列腺癌鉴别诊断中的意义[J].肿瘤研究与临床,2017,29(1):39-41.
- [9] 张彦君,丁德刚,赵卫华.MRI结合肿瘤标志物在诊断前列腺癌中的应用[J].中国CT和MRI杂志,2018,15(7):40-41.
- [10] 王超,黄如,黄琛,等.磁共振超声融合靶向穿刺和系统穿刺对前列腺特异性抗原灰区前列腺癌的诊断价值[J].中华泌尿外科杂志,2018,39(10):745.
- [11] Lotte R,Lafourcade A,Mozier P,et al.Multiparametric MRI for suspected recurrent prostate cancer after HIFU: Is DCE still needed?[J].Euro Radiol,2018,28(9):3760-3769.
- [12] 黄启标,全勇.DCE-MRI定量分析及其在前列腺癌诊断中的疗效评估[J].中国医学装备,2019,16(8):39-42.
- [13] Dulaney C R,Rais-Bahrami S,Della M D,et al.DNA repair deregulation in discrete prostate cancer lesions identified on multi-parametric MRI and targeted by MRI/ultrasound fusion-guided biopsy[J].2017,8(40):68038-68046.
- [14] Wang R,Wang J,Gao G,et al.Prebiopsy mp-MRI can help to improve the predictive performance in prostate cancer:A Prospective Study in 1,478 Consecutive Patients[J].Clin Cancer Res,2017,23(14):3692-3699.
- [15] Mazzetti S,Giannini V,Russo F,et al.Computer-aided diagnosis of prostate cancer using multi-parametric MRI: Comparison between PUN and Tofts models[J].Phys Med Biol,2018,63(9):095004.

(收稿日期:2020-01-25)