

论 著

肺癌肿瘤血管生成DCE-MRI参数与IGF1表达的相关性

海江^{1,*} 张海莲² 杨慧³1.青海省第五人民医院核磁共振科
(青海 西宁 810000)2.青海省第五人民医院影像科
(青海 西宁 810000)3.青海省第五人民医院妇科肿瘤科
(青海 西宁 810000)

【摘要】目的 探究肺癌肿瘤血管生成动态对比增强磁共振成像(DCE-MRI)参数与胰岛素样生长因子1(IGF1)表达的相关性。方法 选择2018年4月至2019年12月入住本院的40例经手术病理证实为肺癌的患者,根据不同分化程度分为高分化组16例,低中分化组24例。采用DCE-MRI方法检测相关参数包括容量运转参数(K^{trans})、速率常数(K_{ep})、血管外细胞外间隙容积百分比(V_e);采用免疫组化染色方法检测肺癌组织及癌旁组织IGF1表达情况;Spearman法分析肺癌患者DCE-MRI参数与IGF1表达的相关性。结果 与癌旁组织相比,肺癌组织 K^{trans} 、 K_{ep} 、 V_e 及IGF1阳性表达率升高($P<0.05$);低中分化组患者 K^{trans} 、 K_{ep} 、 V_e 及IGF1阳性表达率均显著高于高分化组($P<0.05$);Spearman相关性分析结果显示, K^{trans} 、 K_{ep} 、 V_e 与IGF1表达均呈正相关($P<0.05$)。结论 DCE-MRI参数 K^{trans} 、 K_{ep} 、 V_e 与IGF1表达均呈正相关,均对肺癌临床病理特征的评估具有重要意义。

【关键词】肺癌;动态对比增强磁共振成像;胰岛素样生长因子1;相关性

【中图分类号】R445.2

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2023.02.022

Correlation between DCE-MRI Parameters and IGF1 Expression in Tumor Angiogenesis of Lung Cancer

HAI Jiang^{1,*}, ZHANG Hai-lian², YANG Hui³.

1.Department of MRI, The Fifth People's Hospital of Qinghai Province, Xining 810000, Qinghai Province, China

2.Department of Imaging, Xining 810000, Qinghai Province, China

3.Department of Gynecological oncology, Xining 810000, Qinghai Province, China

ABSTRACT

Objective To investigate the correlation between dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) parameters of tumor angiogenesis and insulin-like growth factor 1 (IGF1) expression in lung cancer. **Methods** From April 2018 to December 2019, 40 patients with lung cancer confirmed by surgery and pathology were divided into high differentiation group (16 cases), low and middle differentiation group (24 cases). DCE-MRI was used to detect the related parameters, including volume transfer constant (K^{trans}), rate constant (K_{ep}) and extravascular extracellular space fractional volume (V_e); the expression of IGF1 in lung cancer and adjacent tissues was detected by immunohistochemistry; and Spearman method was used to analyze the correlation between DCE-MRI parameters and IGF1 expression in lung cancer patients. **Results** Compared with paracancer tissues, the positive expression rates of K^{trans} , K_{ep} , V_e and IGF1 in lung cancer tissues were increased ($P<0.05$); the K^{trans} , K_{ep} , V_e and the positive expression rate of IGF1 in the low and middle differentiation group were significantly higher than those in the high differentiation group ($P<0.05$); and Spearman correlation analysis showed that K^{trans} , K_{ep} , V_e were positively correlated with IGF1 expression ($P<0.05$). **Conclusions** The K^{trans} , K_{ep} and V_e in DCE-MRI are positively correlated with the expression of IGF1, which is of great significance for the evaluation of clinicopathological characteristics of lung cancer.

Keywords: Lung Cancer; Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging; Insulin-Like Growth Factor-1; Correlation

肺癌属于死亡率较高的恶性肿瘤,严重威胁人类生命健康,好发于男性,以50~70岁最为多见,起病隐匿,患者早期多无明显临床症状,大多患者确诊时已到晚期,因此,对肺癌的早期诊断至关重要^[1-2]。动态对比增强磁共振成像(dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging, DCE-MRI)是一种功能成像技术,能够反映病变微血管生成等血流动力学信息及肿瘤的微观病理改变,对肺癌的诊断、鉴别具有重要作用^[3]。相关研究表明,免疫组织化学和分子生物标志物也是影响肺癌发生、发展的重要因素。胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)属于胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)家族成员之一,具有促进细胞生长、分化、血管形成及抗肿瘤的作用,日益受到人们的关注^[4-5]。研究DCE-MRI参数与IGF-1的相关性,能实现活体组织生理、代谢变化的评估,具有重要的临床诊断和治疗价值。因此,本研究通过探究DCE-MRI参数容量运转参数(volume transfer constant, K^{trans})、速率常数(rate constant, K_{ep})、血管外细胞外间隙容积百分比(extravascular extracellular space fractional volume, V_e)与IGF-1表达的关系,以期为提高肺癌的临床诊疗效果提供参考和理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2018年4月至2019年12月入住本院的40例经手术病理证实为肺癌的患者,平均年龄为(58.25±10.11)岁,男性27例,女性13例。根据不同分化程度将患者分为低中分化组24例,高分化组16例。其中低中分化组平均年龄为(56.42±9.53)岁,男17例,女7例,体质指数为(22.12±2.53)kg/m²,吸烟史18例;高分化组平均年龄为(59.22±10.58)岁,男10例,女6例,体质指数为(21.69±2.14)kg/m²,吸烟史10例。

纳入标准:无DCE-MRI检查禁忌症者;影像学检查(胸部X线、CT)为肺部占位;组织病理学确诊;知情同意书。排除标准:具有手术或穿刺禁忌的患者;体内有金属植入物等不能进行DCE-MRI检查的患者;临床资料不完整者;重要脏器功能障碍。本研究经道德伦理委员会批准通过。

1.2 研究方法 (1)DCE-MRI扫描方法:取仰卧位, Siemens Verio 3.0 TMRI扫描仪,体部相控阵线圈扫描。扫描开始时注射对比剂马根维显(德国Bayer-Schering, 0.2 mmol/kg),生理盐水(20 mL)冲洗,注射速率为2.0 mL/s。全肺扫描约3.4 s, 30次,共约2.5分钟。采用Cine Tool动态增强分析软件处理,运用药代动力学双室模型进行定量分析获得 K^{trans} 、 K_{ep} 及 V_e 值。(2)病理标本及免疫组化:经手术切除的肺癌及癌旁组织标本经固定、石蜡包埋,制作4 μm厚切片,脱蜡,梯度乙醇水化;枸橼酸钠缓冲液煮沸热修

【第一作者】海江,男,主治医师,主要研究方向:肿瘤影像相关。E-mail: jqj378@163.com

【通讯作者】海江

复；滴加3%H₂O₂，磷酸盐缓冲液(PBS)冲洗，滴加1%牛血清白蛋白，孵育30 min；滴加兔抗人IGF-1抗体(上海万疆生物技术有限公司，P4572Rb-h，1:250稀释)4℃过夜孵育；PBS冲洗，加入二抗，室温孵育，PBS冲洗；随后DAB显色，10%苏木素复染；梯度乙醇脱水，二甲苯透明，封片。(3)免疫组化结果判定：每张染色片均由三名病理医生分别独立判断。根据阳性细胞百分比为0、<25%、25%~50%、50%~75%、>75%则对应0、1、2、3、4分。细胞染色强度为无染色、弱染色(浅黄色)、中度染色(黄褐色)、强染色(棕褐色)则对应0、1、2、3分。阳性细胞百分比得分×染色强度得分<3分为阴性，≥3分为阳性表达。

1.3 统计学分析 SPSS 22.0软件处理数据，计数资料以n(%)表示，采用检验；计量资料以±表示，两组间行独立样本t检验；Spearman法分析DCE-MRI参数与IGF1表达的相关性。 $P<0.05$ ，差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肺癌组织与癌旁组织DCE-MRI参数及IGF1表达水平比较 肺癌组织 K^{trans} 、 K_{ep} 、 V_e 及IGF1阳性表达率均显著高于癌旁组织($P<0.05$)(见表1)。IGF1主要定位于细胞质和细胞膜(见图1)。

2.2 不同分化程度肺癌患者一般资料比较 高分化组与低分化组患者年龄、性别、体质量指数及吸烟史比较差异无显著性($P>0.05$)(见表2)。

2.3 不同分化程度患者DCE-MRI参数及IGF1表达水平比较 低分化组患者 K^{trans} 、 K_{ep} 、 V_e 及IGF1阳性表达率均显著高于高分化组($P<0.05$)(见表3)。

2.4 肺癌患者DCE-MRI参数与IGF1表达的相关性 Spearman相关性分析结果显示， K^{trans} 、 K_{ep} 、 V_e 与IGF1表达均呈正相关($P<0.05$)(见表4)。

表1 肺癌组织与癌旁组织DCE-MRI参数及IGF1表达水平比较[n(%)]

组别	例数(n)	$K^{trans}(\text{min}^{-1})$	$K_{ep}(\text{min}^{-1})$	V_e	IGF1阳性
肺癌组织	40	0.314 ± 0.105	0.421 ± 0.114	0.632 ± 0.201	20(50.00)
癌旁组织	40	0.031 ± 0.010	0.102 ± 0.025	0.209 ± 0.061	2(5.00)
t/值	--	16.969	17.287	12.736	18.119
P值	--	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

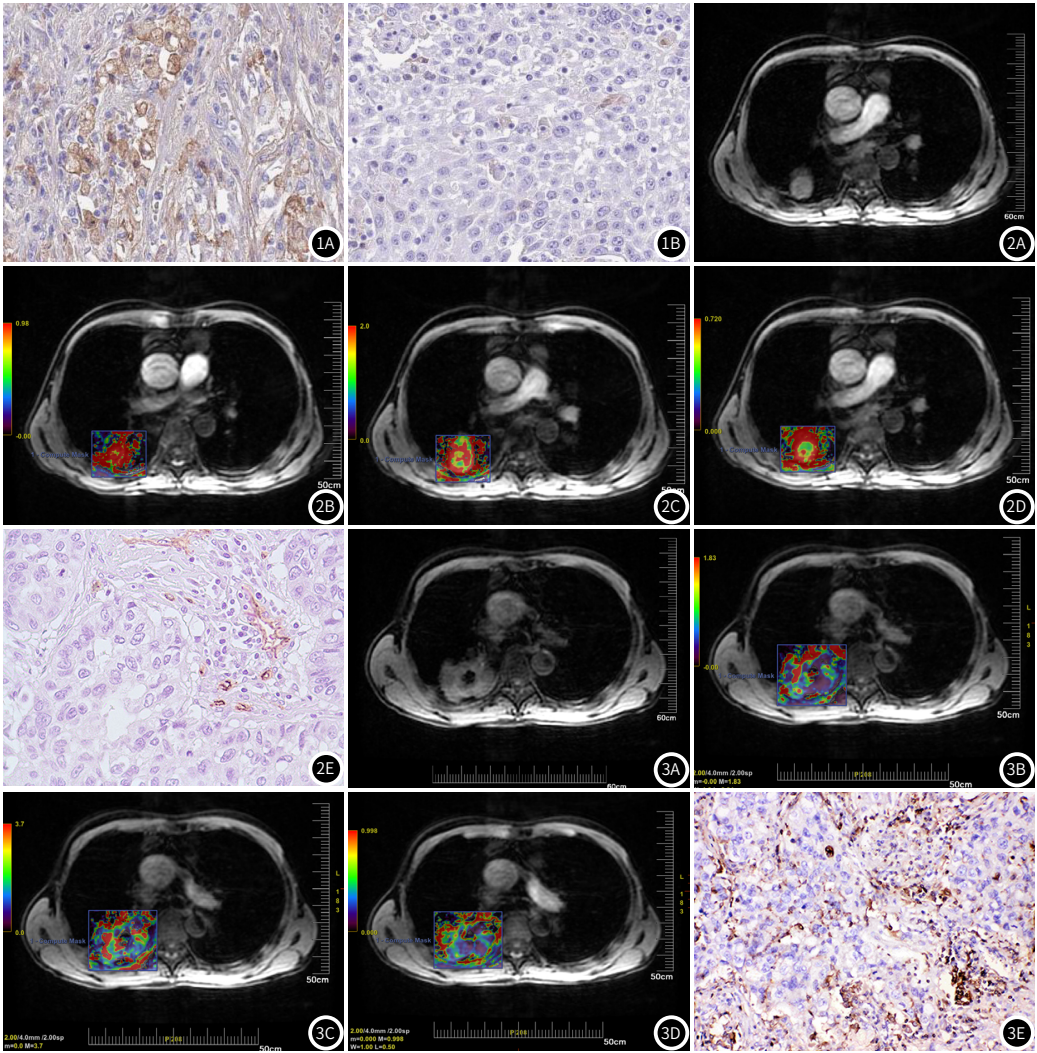


图1 肺癌免疫组化表达。图1A: 肺癌组织IGF1阳性表达(×400)；图1B: 肺癌组织IGF1阴性表达(×400)。图2 低分化肺癌DCE-MRI扫描图像 图2A为原始图像，图2B为 K^{trans} 参数值图像(0.341 min^{-1})，图2C为 K_{ep} 参数值图像(0.572 min^{-1})，图2D为 V_e 参数值图像(0.764)，图2E为IGF1免疫组化染色阴性图片(×400)。图3 高分化肺癌DCE-MRI扫描图像 图3A为原始图像，图3B为 K^{trans} 参数值图像(0.268 min^{-1})，图3C为 K_{ep} 参数值图像(0.379 min^{-1})，图3D为 V_e 参数值图像(0.628)，图3E为IGF1免疫组化阳性图片(×400)。

表2 不同分化程度肺癌患者一般资料比较[n(%)]

组别	例数(n)	年龄(岁)	性别(男/女)	体质量指数(kg/m ²)	吸烟史
低中分化组	24	56.42±9.53	17/7	22.12±2.53	18
高分化组	16	59.22±10.58	10/6	21.69±2.14	10
t/值	--	0.871	0.304	0.559	0.714
P值	--	0.389	0.581	0.579	0.398

表3 两组DCE-MRI参数及IGF1表达水平比较

组别	例数(n)	K ^{trans} (min ⁻¹)	K _{ep} (min ⁻¹)	V _e	IGF1阳性
低中分化组	24	0.324±0.128	0.525±0.134	0.711±0.215	16(66.67)
高分化组	16	0.243±0.067	0.329±0.108	0.556±0.176	4(25.00)
t/值	--	2.321	4.882	2.395	5.104
P值	--	0.026	<0.001	0.022	0.024

表4 肺癌患者DCE-MRI参数与IGF1表达的相关性

变量	IGF1	
	r值	P值
K ^{trans}	0.459	0.003
K _{ep}	0.515	0.001
V _e	0.472	0.002

3 讨论

近几年,磁共振影像在肺癌等肿瘤的诊断和鉴别中应用逐渐增多,发挥着越来越重要的作用^[6-7]。常规磁共振成像主要是观察病灶大小、位置等形态学变化,以此来进行疾病诊断,但对早期疾病及微观病理改变的检出率较低,且易受主观因素干扰。DCE-MRI对肺部病变诊断的符合率更高,通过向病人注入对比剂,对病变部位进行连续不断的扫描,病灶的影像改变通过计算机软件分析后,计算出半定量参数及定量参数,以此来描述肿瘤的生物学特征。DCE-MRI是一种非侵入性的检查方法,具有无创、活体、可重复性强的特点,不仅可以提供病灶的形态学信息,也可反映病灶内微血管分布情况及血流动力学特征,评价肺癌组织的微观病理改变,对肺癌的早期诊断意义重大^[8-10]。

DCE-MRI的定量参数分析常用的有K^{trans}、K_{ep}、V_e,能够定量测定微血管的通透性。K^{trans}主要用来反映对比剂由血管内运动到血管外细胞间隙的速度,其数值大小与细胞间隙、组织间血流灌注等有关,K^{trans}值越大,则说明血管的通透性越高。K_{ep}是反映对比剂从组织血管外回流至血管内的速率。V_e则可反映血管外细胞的密集程度^[11,12]。癌变组织新陈代谢旺盛,会增加细胞间隙及组织血管的通透性,因此与正常组织相比,对比剂的运动更为活跃,各定量参数数值增大。DCE-MRI定量参数分析显示K^{trans}、K_{ep}、V_e值有助于对肺癌等疾病的诊断鉴别。王大勇等^[13]研究指出,肺癌患者癌灶的K^{trans}、K_{ep}、V_e均高于周围正常胸壁组织。本研究结果显示,肺癌组织K^{trans}、K_{ep}、V_e均显著高于癌旁组织,低中分化组患者K^{trans}、K_{ep}、V_e均显著高于高分化组,表明DCE-MRI定量参数K^{trans}、K_{ep}、V_e值可能通过反映肿瘤血管生成情况在肺癌筛查中发挥重要作用,且提示其数值高低与肺癌的分化程度有关,对于不同分化程度的肺癌鉴别具有重要意义。谢礼冰等^[14]研究指出DCE-MRI曲线和相关血流动力学参数,对肺癌有重要诊断价值。

IGF1可与其受体结合,参与激活磷酸肌醇3激酶(PI3K)信号通路等,并可调控肿瘤细胞增殖、凋亡等生物学行为。已证实IGF1在多种恶性肿瘤中表达上调,且IGF1高表达与肺鳞癌进展有关^[15,16]。孙宇等^[16]研究显示,肺鳞癌组织中IGF1阳性表达率高达60%。本研究结果显示,肺癌组织IGF1阳性表达率50%,低中分

化组患者IGF1阳性表达率显著高于高分化组,表明IGF-1表达可能参与肺癌的发生、发展,且与分化程度具有一定的关系。推测IGF-1高表达可能促进肿瘤细胞迁移、侵袭,抑制凋亡,促进肿瘤血管生成。Spearman分析显示,K^{trans}、K_{ep}、V_e与IGF1表达均呈正相关,表明DCE-MRI相关参数与免疫组织化学标记物IGF1存在明显的关联性。

综上所述,DCE-MRI参数K^{trans}、K_{ep}、V_e与IGF1表达均呈正相关,均对肺癌临床病理特征的评估具有重要意义。但DCE-MRI参数与IGF1表达的具体作用关系及其在肺癌临床诊断的价值,仍待进一步研究。

参考文献

- [1] LEE S H, RIMNER A, GELB E, et al. Correlation between tumor metabolism and semiquantitative perfusion MRI metrics in non-small cell lung cancer[J]. Int J Radiat Oncol Phys, 2018, 102(4): 718-726.
- [2] LANG N, ZHANG Y, ZHANG E, et al. Differentiation of spinal metastases originated from lung and other cancers using radiomics and deep learning based on DCE-MRI[J]. Magn Reson Imaging, 2019, 64(1): 4-12.
- [3] 李莹, 晏玉玲, 申宝忠, 等. DCE-MRI在肺癌早期诊断及抗血管药物疗效评估中的应用[J]. 放射学实践, 2019, 34(1): 107-110.
- [4] 刘延梅, 马庆, 张静. EGFR及IGF1R在非小细胞肺癌(NSCLC)中表达及临床意义的研究[J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(5): 105-108.
- [5] LIU P, ZHANG R, YU W, et al. FGF1 and IGF1-conditioned 3D culture system promoted the amplification and cancer stemness of lung cancer cells[J]. Biomaterials, 2017, 149(1): 63-76.
- [6] YOSHINO I, YANO T, MIYAMOTO M, et al. Characterization of lung squamous cell carcinoma-derived T-cell suppressive factor[J]. Cancer, 2015, 72(8): 2347-2357.
- [7] 刘桂峰, 苗莹莹, 于绍楠, 等. 肺癌骨转移瘤的DCE-MRI成像特点及与循环肿瘤细胞的相关性研究[J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(9): 1537-1539.
- [8] 王宁, 印弘, 康晓伟, 等. DCE-MRI定量参数与脑胶质瘤Ki-67标记指数的相关性分析[J]. 放射学实践, 2019, 34(4): 67-71.
- [9] 陈进. 乳腺癌患者DCE-MRI各参数与hMAM、Ki67表达的关系及其临床诊断价值[J]. 现代医学, 2018, 46(10): 1181-1184.
- [10] 毛海佳, 赵振华, 黄亚男, 等. 肺癌患者DCE-MRI定量灌注直方图参数与肿瘤组织微血管密度的相关性[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2019, 35(7): 396-401.
- [11] 王莉莉, 林江, 吕鹏, 等. IVIM及DCE-MRI与非小细胞肺癌免疫组化指标MVD、EGFR和Ki67相关性的研究[J]. 中国CT和MRI杂志, 2017, 15(5): 60-63.
- [12] 冯峰, 夏淦林, 强福林, 等. 周围型小肺癌动态增强MRI与18F FDG PET/CT的相关性初探[J]. CT理论与应用研究, 2017, 26(4): 467-472.
- [13] 王大勇, 周青, 方朋, 等. 3.0T磁共振定量分析在肺癌诊断中的价值分析[J]. 中国CT和MRI杂志, 2019, 17(3): 7-10.
- [14] 解礼冰, 田兴仓, 马丽, 等. DCE-MRI诊断肺癌和肺部不同类型良性肿块的价值[J]. 磁共振成像, 2018, 9(3): 192-196.
- [15] 姜学东, 李文雅, 叶圣权, 等. 肺鳞癌组织miRNA-29b表达及预后相关性研究[J]. 解剖科学进展, 2016, 22(5): 493-496.
- [16] 孙宇, 雍翔, 孙祝, 等. 肺鳞癌组织中IGF1和CCL20的表达与患者临床病理特征及预后的关系[J]. 安徽医学, 2018, 39(5): 533-536.

(收稿日期: 2021-03-25)

(校对编辑: 姚丽娜)