

## 磁共振扩散峰度成像定量参数与鼻咽癌Ki-67表达的相关性研究\*

黄莉娜<sup>1</sup> 陆玉敏<sup>2</sup> 周柳平<sup>1</sup>  
吴英宁<sup>1,\*</sup>

1.右江民族医学院附属医院放射科  
(广西百色 533000)

2.广西中医药大学第一附属医院  
(广西南宁 530022)

**【摘要】目的** 探讨磁共振扩散峰度成像(diffusion kurtosis imaging, DKI)定量参数与鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)Ki-67表达的相关性。**方法** 收集我院2019年9月至2020年12月收治的54例经病理活检证实为NPC的患者作为研究对象,比较Ki-67高表达、低表达组间DKI各参数是否存在差异。两组病灶的鉴别诊断效能利用受试者工作特征(ROC)曲线评估,采用Pearson相关分析NPC病灶DKI各参数值与Ki-67表达的相关性。**结果** 两位测量者测得的DKI各参数值相关系数 $ICC \geq 0.75$ ,一致性良好。Ki-67高表达组中MD、Da、Dr值小于低表达组,差异具有统计学意义( $P < 0.001$ );Ka值大于低表达组,差异具有统计学意义( $P < 0.001$ ),两组间FA、FAK、MK、Kr值差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。MD、Da、Dr值与Ki-67表达呈负相关,Ka值与Ki-67表达呈正相关,FA、FAK、MK、Kr值与Ki-67表达无相关性。DKI参数MD、Da、Dr、Ka值评估Ki-67表达AUC分别为0.806、0.825、0.725、0.795。**结论** DKI参数中MD、Da、Dr、Ka值与NPC Ki-67表达具有一定相关性,以上参数可有效评估NPC Ki-67表达水平,反映NPC细胞的增殖程度,其中Da值对Ki-67表达的诊断效能最佳。

**【关键词】** 鼻咽癌;免疫组化;Ki-67;MRI;扩散峰度成像

**【中图分类号】** R445.2

**【文献标识码】** A

**【基金项目】** 广西高校中青年骨干教师科研基础能力提升项目(2022KY0535);  
广西医药卫生自筹经费科研课题(20201596);  
右江民族医学院校级课题  
(yy2020ky035)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2023.04.011

# Study on the Relationship Between Quantitative Parameters of Magnetic Resonance Diffusion Kurtosis Imaging and Ki-67 Expression in Nasopharyngeal Carcinoma\*

HUANG Li-na<sup>1</sup>, LU Yu-min<sup>2</sup>, ZHOU Liu-ping<sup>1</sup>, WU Ying-ning<sup>1,\*</sup>.

1.Department of Radiology, Affiliated Hospital of YouJiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi Province, China

2.Department of Radiology, The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530022, Guangxi Province, China

### ABSTRACT

**Objective** To explore the correlation between the parameters of magnetic resonance diffusion kurtosis imaging sequence and the expression of Ki-67 in nasopharyngeal carcinoma. **Methods** A total of 54 patients admitted to our hospital from September 2019 to December 2020 with nasopharyngeal carcinoma confirmed by pathological biopsy were collected as the research object, and the differences in DKI parameters between the high and low expression groups of Ki-67 were compared. The differential diagnostic efficacy of the two groups of lesions was evaluated by the receiver operating characteristic (ROC) curve, and the correlation between the parameters of DKI and the expression of Ki-67 in NPC lesions was analyzed by Pearson correlation. **Results** The correlation coefficients of the parameters of DKI measured by the two surveyors were  $ICC \geq 0.75$ , and the consistency was good. The values of MD, Da and Dr in Ki-67 high expression group were significantly lower than those in low expression group ( $P < 0.001$ ), while the values of Ka in high expression group were significantly higher than those in low expression group ( $P < 0.001$ ), but there was no significant difference in FA, FAK, MK and Kr between the two groups ( $P > 0.05$ ). Among the DKI parameters, the values of MD, Da and Dr were negatively correlated with the high expression of Ki-67, while the value of Ka was positively correlated with the high expression of Ki-67. There was no correlation between FA, FAK, MK, Kr and the high expression of Ki-67. The AUC values of MD, Da, Dr and Ka for evaluating ki-67 expression were 0.806, 0.825, 0.725 and 0.795, respectively. **Conclusion** The values of MD, Da, Dr and Ka in DKI parameters are correlated with the expression of Ki-67 in nasopharyngeal carcinoma. The above parameters can effectively evaluate and predict the expression level of NPC Ki-67 and reflect the degree of proliferation of nasopharyngeal carcinoma cells, among which Da value is the best in the diagnosis of Ki-67 expression.

**Keywords:** Nasopharyngeal Carcinoma; Immunohistochemistry; Ki-67; MRI; Diffusion Kurtosis Imaging

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是头颈部常见的恶性肿瘤之一,目前放疗或放化疗联合是治疗NPC的主要手段<sup>[1]</sup>,随着适形调强放射治疗水平的不断提高,NPC患者5年总体生存率明显提高,可达80~90%<sup>[2]</sup>。尽管NPC治疗的疗效可观,但中晚期NPC患者肿瘤残留、复发及转移的风险仍然存在。因此,早期预测肿瘤的恶性程度是提高NPC患者5年生存率的关键。常规MRI检查仅局限在形态学上反映肿瘤的信息,不能准确体现肿瘤的微观功能情况。DKI技术是一种无创的功能成像,使活体内水分子扩散呈非正态分布原理得以实现。Ki-67蛋白在临床常被用于标记细胞增殖状态的一个指标<sup>[3]</sup>,Ki-67高表达代表肿瘤细胞增殖及有丝分裂活性强,恶性程度高<sup>[4]</sup>。Ki-67蛋白反映的是局部活检肿瘤组织的增殖状态,未能全面评估肿瘤整体情况。故联合DKI技术,可全面评估NPC整体细胞增殖情况,弥补了Ki-67表达只能反映局部肿瘤组织增殖情况的不足。DKI与Ki-67联合应用于NPC的相关研究鲜有报道。本研究旨在探讨磁共振DKI多参数与NPC Ki-67表达的相关性。

## 1 材料与方 法

**1.1 一般资料** 收集我院经鼻咽镜以及病理确诊的NPC患者共54例作为研究对象,其中男性36例,女性18例,年龄31~76岁,平均年龄(49.2±13.5)岁。

**纳入标准:** 全部患者均经鼻咽镜活检确诊为NPC且未经过放疗、化疗或者放化疗;无MRI检查禁忌症;病理资料均含有Ki-67蛋白指标。**排除标准:** 扫描图像质量不能满足诊断要求。

**1.2 MRI检查方法** MRI检查使用3.0T磁共振成像仪(GE Discovery MR750w 3.0T system)扫描,采用8通道头颈联合线圈。扫描的序列以及参数如下:(1)MRI扫描序列包括T<sub>1</sub>WI、T<sub>2</sub>WI轴位快速自旋回波序列、T<sub>2</sub>WI冠状位快速自旋回波脂肪抑制及T<sub>1</sub>WI增强扫描。(2)DKI轴位:采用30个方向脂肪抑制单链自旋回波序列,取3个b值,分别为0s/mm<sup>2</sup>,1000s/mm<sup>2</sup>,2000s/mm<sup>2</sup>,各采用15个扩散梯度方向。TR/TE=8000/76,

**【第一作者】** 黄莉娜,女,住院医师,主要研究方向:头颈部影像诊断学。E-mail: 502786009@qq.com

**【通讯作者】** 吴英宁,男,副主任医师,主要研究方向:医学影像诊断学。Email: yb20020106@163.com

FOV=240mm, 层厚3mm, 层间距0mm, 层数=35, 矩阵128×128, NEX激励次数=1, 反转时间TI=2450ms。

**1.3 DKI图像分析与数据后处理** 将DKI扫描获得的全部原始数据传至GE ADW4.6后处理工作站, 用Functool软件处理DKI图像。由两名具有头颈部MRI诊断经验的高年资放射诊断医师(测量者1、测量者2)测量鼻咽癌病灶。参考T<sub>2</sub>WI轴位及T<sub>1</sub>WI增强图像, 在肿瘤最大横截面及相邻上下层面各取实质部分(避开坏死、空腔、骨骼及脂肪间隙), 为减少误差测量3次取平均值, 获得DKI模型推导的8个参数, 即弥散各项异性(fractional anisotropy, FA)、平均弥散系数(mean diffusivity, MD)、轴向弥散系数(axial diffusivity, Da)、径向弥散系数(radial diffusivity, Dr)、弥散峰度各项异性(FA of kurtosis, FAK)、平均弥散峰度(mean kurtosis, MK)、轴向弥散峰度(axial kurtosis, Ka)、径向弥散峰度(radial kurtosis, Kr)。保存处理好的DKI伪彩图并记录数据。

**1.4 免疫组化指标Ki-67表达分析** 鼻咽活检标本经甲醛固定, 石蜡包埋封存, 切片, 免疫组化染色, 每张切片随机选取10个HP, 每个HP下计数100个肿瘤细胞, 根据肿瘤细胞中阳性细胞的染色深浅程度以及阳性细胞的百分率两项结果来记分进行判断。据相关文献<sup>[5]</sup>, Ki-67低表达: 表达指数<30%, Ki-67高表达: 表达指数≥30%。

**1.5 统计学方法** 用SPSS 22.0统计学软件进行分析。计量资料均采用Kolmogorov-Smirnov检验数据是否符合正态分布, 符合正

态分布的计量资料用x±s表示。两位测量者所测的DKI各个参数结果采用组内相关系数(ICC)检验一致性。ICC大于0.75表示一致性良好, ICC在0.4~0.75之间表示一致性中等, ICC小于0.4表示一致性差。用独立样本t检验比较Ki-67高表达、低表达组间DKI各参数是否存在差异。两组病灶的鉴别诊断效能利用受试者工作特征(ROC)曲线评估。采用Pearson相关分析DKI各参数值与Ki-67表达的相关性。P<0.05为差异有统计学意义。

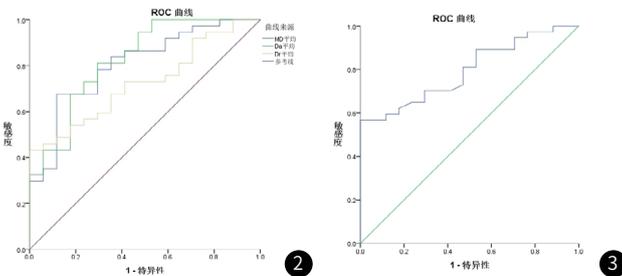
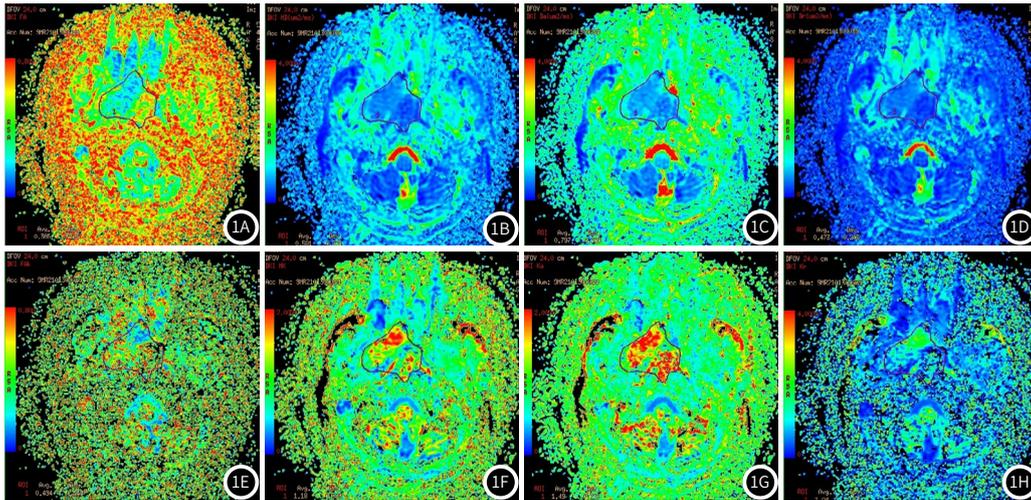
**2 结果**

**2.1 两位测量者对Ki-67高、低表达组测的DKI各参数值及一致性检验结果** DKI各参数值及一致性检验结果见表1, DKI各参数数据相关系数ICC≥0.75, 一致性良好。

**2.2 Ki-67高、低表达组DKI各参数值比较** Ki-67高表达组的MD、Da、Dr值均小于低表达组, Ka值大于低表达组, 两组间FA、FAK、MK、Kr值差异无统计学意义(P>0.05)。具体各参数值及统计结果见表2。

**2.3 DKI各参数与Ki-67表达的Pearson相关性分析** MD、Da、Dr值与Ki-67表达呈负相关, Ka值与Ki-67表达呈正相关, FA、FAK、MK、Kr与Ki-67表达无相关性, 结果见表3。

**2.4 DKI参数对Ki-67高、低表达组鉴别诊断的效能评估** MD、Da、Dr、Ka值对Ki-67高、低表达组具有鉴别诊断价值, 4种参数对NPC Ki-67表达的诊断效能见表4, ROC曲线见图2~图3。



**图1A~图1H** 患者女性, 68岁, 病理检查确诊鼻咽部未分化型非角化性癌, DKI伪彩图分别代表FA(图1A)、MD(图1B)、Da(图1C)、Dr(图1D)、FAK(图1E)、MK(图1F)、Ka(图1G)、Kr(图1H)参数图, FA、MD、Da、Dr、FAK、MK、Ka、Kr值分别为0.365、 $0.581 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 、 $0.797 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 、 $0.473 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 、0.494、1.18、1.49、1.04。**图2** DKI-MD、Da、Dr值预估NPC Ki-67表达的ROC曲线。**图3** DKI-Ka预估NPC Ki-67表达的ROC曲线。

**表1 两位测量者对Ki-67高表达组与低表达组测得各参数值及一致性检验结果**

参数	Ki-67低表达组(n=17)			Ki-67高表达组(n=37)		
	测量者1	测量者2	ICC	测量者1	测量者2	ICC
FA	0.37±0.13	0.35±0.12	0.852	0.33±0.09	0.34±0.07	0.935
MD	0.62±0.17	0.63±0.19	0.907	0.48±0.09	0.46±0.09	0.856
Da	0.87±0.25	0.88±0.27	0.933	0.64±0.13	0.64±0.12	0.875
Dr	0.50±0.16	0.51±0.16	0.871	0.40±0.08	0.39±0.08	0.825
FAK	0.49±0.17	0.53±0.11	0.758	0.47±0.09	0.50±0.08	0.762
MK	1.20±0.41	1.15±0.39	0.865	1.34±0.32	1.34±0.30	0.806
Ka	1.35±0.39	1.32±0.35	0.875	1.71±0.35	1.72±0.25	0.791
Kr	1.03±0.43	1.00±0.39	0.898	1.15±0.35	1.19±0.37	0.862

表2 Ki-67高、低表达组间各参数以及比较结果

参数	Ki-67高表达组(n=37)	Ki-67低表达组(n=17)	t值	P值
FA	0.34±0.08	0.36±0.12	0.675	0.502
MD	0.47±0.09	0.63±0.17	4.305	<0.001
Da	0.64±0.12	0.87±0.26	4.406	<0.001
Dr	0.39±0.08	0.51±0.15	3.557	0.001
FAK	0.49±0.08	0.51±0.13	0.750	0.457
MK	1.34±0.31	1.18±0.38	1.541	0.129
Ka	1.72±0.29	1.33±0.35	3.938	<0.001
Kr	1.17±0.34	1.01±0.38	1.426	0.160

表3 DKI各参数与Ki-67表达的Pearson相关性分析

序列	参数	rs值	P值
DKI	FA	-0.063	0.653
	MD	-0.411**	0.002
	Da	-0.430**	0.001
	Dr	-0.353**	0.009
	FAK	-0.018	0.896
	MK	0.142	0.306
	Ka	0.421**	0.002
	Kr	0.075	0.588

表4 DKI各参数对NPC Ki-67表达患者的诊断学分析

序列	参数	ROC面积	P值	阈值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数(%)
DKI	MD	0.806	<0.001	≥0.549	67.60	88.20	55.80
	Da	0.825	<0.001	≥0.674	81.10	70.60	51.70
	Dr	0.725	0.008	≥0.521	43.20	100.00	43.20
	Ka	0.795	0.001	≤1.348	100.00	56.80	56.80

### 3 讨论

DKI是在DTI二阶三维扩散张量基础上结合四阶三维峰度张量来描绘水扩散的过程，更能准确的描述组织的微观病理改变。既往研究主要探讨MD、MK在肿瘤良恶性及病理分化程度上的临床应用，在本研究中除了探讨MD、MK这2个参数外，还把DKI其他参数如(FA、Da、Dr、FAK、Ka、Kr)纳入研究，进一步研究相关参数的临床意义及价值。Ki-67蛋白是一种衡量肿瘤细胞增殖活性的指标，相关研究<sup>[6]</sup>表明，Ki-67表达是NPC患者预后的重要指标。利用DKI评价其他肿瘤Ki-67表达的研究已有报道，而应用DKI评价NPC Ki-67表达的研究尚少见。

本研究为保证测量数据的可靠性及可重复性，让两位测量者在双盲法下对NPC病灶进行单独测量，结果显示，两位测量者所测的DKI各参数值经一致性分析检验后ICC值均在0.75以上，一致性较好，提示DKI扫描技术得出的伪彩图数据稳定性好，人为因素的影响较小。

MD值是校正后的ADC值，MD反映的是非高斯分布状态下水分子的弥散程度，它比ADC值更能反映肿瘤组织的真实弥散情况，本研究结果显示，Ki-67高表达组的MD值小于低表达组，考虑是Ki-67高表达组中NPC肿瘤细胞增殖状态活跃，造成细胞密度明显增高，排列紧密，新生微血管增多，相应细胞外间隙显著减小，水分子明显受限<sup>[7]</sup>，同时恶性程度高的肿瘤，其高度侵袭性会引起细胞外基质的降解，在细胞外间隙中含有炎性细胞、坏死物等增加细胞间粘稠度<sup>[8]</sup>，进一步加大水分子扩散受限程度，从而使MD值减低，与既往文献结果一致<sup>[9-10]</sup>。Da、Dr与MD相似，是反映肿瘤组织不同方向的弥散系数。Ki-67高表达组中NPC细胞增殖速度快，水分子弥散受限显著，故本研究结果中Ki-67高表达组中Da、Dr值低于Ki-67低表达组。MK值是评价水分子弥散偏

离高斯分布的程度<sup>[11]</sup>，MK值受ROI组织的复杂程度影响，MK值随着组织细微结构复杂程度增加而增大。NPC Ki-67表达指数高时，肿瘤细胞异型性明显，间质血管较丰富，富含血管增生以及细胞坏死等微环境<sup>[12]</sup>，增加了肿瘤组织结构的复杂程度，水分子扩散偏离高斯分布越明显，偏移率越高，故Ki-67高表达组的MK值大于低表达组。Ka、Kr作为MK衍生的参数，分别代表平行、垂直于扩散张量长轴方向上的平均峰度值，它们与MK相似，与肿瘤组织的复杂程度呈正比。因此本研究结果中Ki-67高表达组的Ka、Kr值亦增高。而本研究中Ki-67高表达组MK、Kr值大于低表达组没有统计学意义(P>0.05)，这与既往研究结果<sup>[13]</sup>不一致，作者推测出现该结果的可能原因是：一、本研究Ki-67高、低表达比例的差距比较大，需要扩大样本量继续深入研究MK、Kr值的意义。二、与不同的肿瘤类型以及细胞异型性差异相关。FA值反映水分子扩散运动各向异性的程度，与组织纤维束、细胞结构及方向一致性有关<sup>[14]</sup>。FAK类似于FA，它代表3个方向上弥散峰度值之间的各向异性。本研究中Ki-67高、低表达组间的FA及FAK值差异不明显，无统计学意义，这与蒋杰等<sup>[15]</sup>对胶质瘤分级的研究结果一致，分析其原因可能是NPC Ki-67高、低表达组的水分子向各方向弥散程度差异不大，各向异性降低；NPC细胞核异型性、内环境复杂程度等因素对FA值、FAK值的影响不大<sup>[16]</sup>，提示FA及FAK值难以预测NPC恶性程度。本研究中MD、Da、Dr、Ka值预估NPC Ki-67表达的AUC均>0.70，提示可有效评估NPC Ki-67表达情况，其中以Da值最高。

本研究的局限性为：一、研究病例数相对较少，未来研究将继续收集更大的样本量保证结果更可靠。二、NPC取材活检的局限性，所取的病理组织与人工勾画的MRI层面未能相对应。三、未能对NPC不同病理分型进行分组研究。

综上所述，DKI功能成像序列中MD、Da、Dr、Ka多个参数可无创性有效评估NPC Ki-67表达水平，反映NPC细胞的增殖程度，为临床选择治疗方案及预后评估提供了客观评价指标，其中Da值对Ki-67高表达的诊断效能最佳。

### 参考文献

- [1] 卢江岳, 张建鑫, 葛晓峰. 鼻咽癌同步推量同步放疗与常规分割后缩野同步放疗的疗效及毒性反应对比分析[J]. 实用肿瘤学杂志, 2020, 34(5): 440-445.
- [2] 肖志强. 《鼻咽癌标志物临床应用专家共识》解读[J]. 中国癌症防治志, 2020, 12(1): 14-20.
- [3] Graefe C, Eichhorn L, Wurst P, et al. Optimized Ki-67 staining in murine cells: a tool to determine cell proliferation[J]. Mol Biol Rep. 2019, 46(4): 4631-4643.
- [4] 冯海霞, 安丽华, 顾龙. IVIM-DWI评估胶质瘤病理分级及Ki-67LI表达的应用研究[J]. 中国CT和MRI杂志, 2021, 19(6): 26-30.
- [5] 孙怡, 李惠, 吴颐, 等. 脑胶质瘤分子标志物IDH1、IDH2、p53基因突变和Ki-67蛋白表达与病理分级临床特征的关系[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(9): 1455-1459.
- [6] Shi Z, Jiang W, Chen X, et al. Prognostic and clinicopathological value of Ki-67 expression in patients with nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis[J]. Ther Adv Med Oncol. 2020, 12: 1758835920951346.
- [7] 张道春, 黄金标, 刘子珊, 等. 直肠腺癌扩散峰度成像定量参数与Ki-67表达的相关性研究[J]. 中华全科医学, 2021, 19(1): 99-102.
- [8] 何敏丽, 周智鹏, 王现峰, 等. 表观扩散系数与Ki-67指数在子宫内膜间质肉瘤病理分级中的相关性研究[J]. 国际医学放射学杂志, 2020, 43(3): 338-342.
- [9] 高宇飞, 张晖, 陈英敏, 等. DKI在多模态磁共振成像技术中对乳腺良恶性肿瘤的突出诊断价值[J]. 临床放射学杂志, 2021, 40(10): 1899-1904.
- [10] 李文富, 王星宇, 张体江. 扩散峰度成像对胶质瘤分级诊断的应用价值及与Ki-67标记指数的相关性[J]. 实用放射学杂志, 2020, 36(2): 171-175.
- [11] Li Z, Li X, Peng C, et al. The Diagnostic Performance of Diffusion Kurtosis Imaging in the Characterization of Breast Tumors: A Meta-Analysis[J]. Front Oncol. 2020, 10: 575272.
- [12] Xiao Z, Zhong Y, Tang Z, et al. Standard diffusion-weighted, diffusion kurtosis and intravoxel incoherent motion MR imaging of sinonasal malignancies: correlations with Ki-67 proliferation status[J]. Eur Radiol. 2018, 28(7): 2923-2933.
- [13] 王丽芳, 宋晓丽, 牛金亮, 等. DKI定量参数对卵巢良恶性肿瘤的鉴别价值及其与Ki-67的相关性研究[J]. 磁共振成像, 2019, 10(8): 589-593.
- [14] 田士峰, 刘爱莲, 牛森, 等. 扩散峰度成像定量参数直方图分析鉴别子宫癌肉瘤与变性子宫肌瘤的价值[J]. 中国临床医学影像杂志, 2020, 31(4): 281-284.
- [15] 蒋杰, 周立经, 曲源, 等. 双指数模型扩散成像及扩散峰度成像在胶质瘤分级中的应用[J]. 临床放射学杂志, 2019, 38(1): 47-51.
- [16] 张亚, 何丽萍, 张顺, 等. DKI多定量参数与子宫内膜癌患者增殖抗原Ki-67表达的相关性研究[J]. 中国CT和MRI杂志, 2020, 18(12): 89-92.