

论 著

IVIM定量参数联合血清内脏脂肪素水平对前列腺癌根治性术后复发/转移的预测分析*

何 亮¹ 张斌斌¹ 刘 洁¹
朱晓妮¹ 罗 敏² 江登科^{1,*}

1.湖南中医药大学第二附属医院放射

影像科 (湖南长沙 410005)

2.长沙市妇幼保健院妇科 (湖南长沙 410007)

【摘要】目的 分析体素内不相干运动成像(IVIM)定量参数联合血清内脏脂肪素水平对前列腺癌根治术后复发/转移的预测价值。方法 纳入2015年4月-2021年10月在湖南中医药大学第二附属医院拟行前列腺癌根治术治疗的100例患者作为研究对象,所有患者均在出院后跟踪随访18个月,统计随访期间患者复发/转移情况并分为发生组(39例)与未发生组(61例)。比较两组前列腺组织的IVIM定量参数[真实扩散系数(D)、伪扩散系数(D*)、灌注分数(f)]、血清内脏脂肪素水平及其他基线资料,探讨前列腺癌根治术后复发/转移的影响因素,评价IVIM定量参数联合血清内脏脂肪素水平对前列腺癌根治术后复发/转移的预测价值。结果 发生组Gleason评分、入院时PSA水平均高于未发生组,差异有统计学意义($P<0.05$);发生组D、D*值低于未发生组, f及内脏脂肪素高于未发生组,差异有统计学意义($P<0.05$);经多因素Logistics回归分析结果显示, D、D*、f、内脏脂肪素水平高是前列腺癌根治术后复发/转移的影响因素($P<0.05$); ROC曲线显示, IVIM定量参数(D、D*、f)、血清内脏脂肪素对前列腺癌根治术后复发/转移均有一定预测价值(AUC均 >0.7),但两者联合预测患者复发/转移的AUC最大。结论 IVIM定量参数联合血清内脏脂肪素水平可有效预测前列腺癌根治术后复发/转移风险,为临床治疗提供一定的理论参考。

【关键词】前列腺癌;根治性手术;
体素内不相干运动成像;定量参数;
内脏脂肪素;复发;转移

【中图分类号】R737.25

【文献标识码】A

【基金项目】湖南省卫生健康委2021一般指导项目
(202109014516)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2024.02.040

Predictive Analysis of IVIM Quantitative Parameters Combined with Serum Visfatin Levels for Postoperative Recurrence/Metastasis of Prostate Cancer after Radical Surgery*

HE Liang¹, ZHANG Bin-Bin¹, LIU Jie¹, ZHU Xiao-Ni¹, LUO Min², JIANG Deng-Ke^{1,*}.

1.Department of Radiology and Imaging, Second Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410005, Hunan Province, China

2.Department of Gynecology, Changsha Maternal and Child Health Hospital, Changsha 410007, Hunan Province, China

ABSTRACT

Objective To analyze the predictive value of intravoxel incoherent motion imaging (IVIM) quantitative parameters combined with serum visfatin levels for postoperative recurrence/metastasis of prostate cancer after radical surgery. **Methods** A total of 100 patients who underwent radical prostatectomy at the Second Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine from April 2015 to October 2021 were included as the study subjects. All patients were followed up for 18 months after discharge, and the recurrence/metastasis status of the patients during the follow-up period was analyzed and divided into an occurrence group (39 cases) and a non occurrence group (61 cases). The IVIM quantitative parameters of prostate tissue [true diffusion coefficient (D), pseudo diffusion coefficient (D*), perfusion fraction (f)], serum visfatin level and other baseline data were compared between the two groups. The influencing factors of recurrence/metastasis after radical prostatectomy was explored, and the predictive value of IVIM quantitative parameters combined with serum visfatin level for recurrence/metastasis after radical prostatectomy was evaluated. **Results** The Gleason score and PSA level at admission in the occurrence group were higher than those in the non occurrence group, with a statistical significant difference ($P<0.05$). The D and D* values in the occurrence group were lower than those in the non occurrence group, while the f and visfatin levels were higher than those in the non occurrence group, with statistical significant differences ($P<0.05$). The results of multivariate Logistic regression analysis showed that high levels of D, D*, f, and visfatin were the influencing factors for postoperative recurrence/metastasis of prostate cancer after radical surgery ($P<0.05$). The ROC curve showed that the quantitative parameters of IVIM (D, D*, f) and serum visfatin had certain predictive value for postoperative recurrence/metastasis of prostate cancer (AUC >0.7). However, the AUC of the combined prediction of recurrence/metastasis was the largest. **Conclusion** The combination of quantitative parameters of IVIM and serum visfatin levels can effectively predict the risk of recurrence/metastasis after radical prostatectomy, providing a theoretical reference for clinical treatment.

Keywords: Prostate Cancer; Radical Surgery; Intravoxel Incoherent Motion Imaging; Quantitative Parameters; Visfatin; Recurrence; Transfer

前列腺癌是男性泌尿生殖系统最为常见的恶性肿瘤,具有较高的发病率及病死率。前列腺癌根治术是治疗前列腺癌的重要手段,但并非所有患者均可从中获益,部分患者即使经过根治术治疗后仍会出现复发/转移情况,导致患者生命质量降低,生存期缩短^[1]。体素内不相干运动成像(intravoxel incoherent motion, IVIM)是基于扩散加权成像原理,通过扫描多个b值获取水分子可获取活体组织内扩散与微循环灌注两方面信息,在前列腺癌诊疗过程中均有重要作用^[2]。多项研究已证实,炎症反应在肿瘤发生、发展中具有重要作用^[3-4]。血清内脏脂肪素是一种有脂肪组织分泌的蛋白质因子,其与胰岛素的生物学效应类似,可作为胰岛素受体的配体,参与机体的新陈代谢、炎症和应激反应^[5]。基于此,本研究通过分析IVIM定量参数联合血清内脏脂肪素水平对前列腺癌根治术后复发/转移的预测价值,以期改善患者预后。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入2015年4月至2021年10月在湖南中医药大学第二附属医院拟行前列腺癌根治术治疗的患者作为研究对象。本研究经医学伦理委员会批准。

纳入标准:前列腺癌符合《外科学·第8版》^[6]中相关诊断标准,且均为I-III期;均拟行腹腔镜下前列腺癌根治术治疗;患者及其家属均知情同意。排除标准:存在其他类型的恶性肿瘤或泌尿系统疾病;肝、肾功能重度不全;术前已发生远处转移;精神疾病或认知功能障碍、自身免疫系统疾病;合并传染性或感染性疾病。

1.2 方法 (1)IVIM定量参数:所有患者均在根治术后3d内采用GE 3.0T磁共振成像系统,8通道腹部相控阵线圈,扫描范围:前列腺及双侧精囊腺。先行常规轴位T₁WI、FS-T₂WI、矢状位T₂WI扫描,其中轴位FS-T₂WI参数:TE/TR=85ms/5300ms,层厚3.0mm,层间距0.6mm,FOV=230mm×230mm,矩阵256×256,激励1次。之后行IVIM扫描,轴位参数:TE/TR=95ms/3900ms,层厚2.0mm,层间距0.24mm,FOV=280mm×280mm,矩阵160×160,激励4次,b值分别取0、50、100、150、

【第一作者】何 亮,男,主管技师,主要研究方向:MRI肿瘤成像技术,医学影像技术。E-mail: 18173690722@163.com

【通讯作者】江登科,男,副主任医师,主要研究方向:胸部影像诊断。E-mail: 47940434@qq.com

200、400、600s/mm，扫描时间5min10s。将获取的数据导入ivimMain软件进行处理，得到D、D*、灌注分数(perfusion fraction, f)定量参数。(2)血清内脏脂肪素水平：所有患者均在术后3d清晨采集空腹外周静脉血5mL，离心处理(3000r/min，15cm半径)10min后取血清，采用酶联免疫吸附法测定血清内脏脂肪素水平。(3)基线资料：采集所有患者基线资料，包括：年龄、体重指数(body Mass Index, BMI)、肿瘤直径、病理类型(腺癌、其他，如鳞癌、导管腺癌等)、临床分期(I/II期、III期)、分化程度(低分化、中/高分化)、Gleason评分、入院时PSA水平(采集空腹外周静脉血5mL，离心处理后取血清，采用化学发光免疫法测定血清PSA水平)等。

复发/转移判定：所有患者均在出院后随访18个月，随访期间，患者经核素骨扫描、CT、MRI等影像学检查显示前列腺形态变化，且连续监测2次前列腺特异抗原(prostate specific antigen, PSA)水平升高≥0.2ng/mL即可判定为复发/转移。依据复发/转移情况患者纳入发生组(39例)与未发生组(61例)。

1.3 观察指标 (1)一般资料；(2)两组IVIM定量参数、血清内脏脂

肪素水平；(3)IVIM定量参数、血清内脏脂肪素对前列腺癌根治术后复发/转移的预测价值。

1.4 统计学方法 采用SPSS 25.0软件进行数据处理，计量资料均经Shapiro-Wilk正态性检验，符合正态分布的计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示，组间用独立样本t检验，计数资料用百分比表示，采用 χ^2 检验，采用多因素Logistics回归分析检验前列腺癌根治术后复发/转移的影响因素，绘制受试者工作特征曲线(receiver operating curve, ROC)，以曲线下面积(area under curve, AUC)检验IVIM定量参数联合血清内脏脂肪素对前列腺癌根治术后复发/转移的预测价值， $AUC \leq 0.5$ 无预测价值， $0.5 < AUC \leq 0.7$ 预测价值较低， $0.7 < AUC \leq 0.9$ 预测价值较好， $AUC > 0.9$ 预测价值好， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般资料 发生组Gleason评分、入院时PSA水平均高于未发生组，差异有统计学意义($P < 0.05$)；两组其他资料比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表1 两组一般资料比较[n(%)]

组别	例数	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	肿瘤直径(cm)	病理类型		临床分期		分化程度		Gleason评分(分)	入院时PSA水平(ng/mL)
					腺癌	其他	I/II期	III期	低分化	中/高分化		
发生组	39	53.28±4.71	23.76±2.58	3.58±0.42	28	11	9	30	11	28	6.92±0.96	50.63±4.28
未发生组	61	53.15±4.68	23.81±2.63	3.55±0.37	36	25	20	41	14	47	6.39±0.74	48.63±4.08
t/ χ^2		0.140	0.079	0.385	1.686		1.089		0.350		3.117	2.359
P		0.889	0.937	0.701	0.194		0.297		0.554		0.002	0.020

2.2 两组IVIM定量参数、血清内脏脂肪素水平比较 发生组D、D*值低于未发生组，f及内脏脂肪素高于未发生组，差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 前列腺癌根治术后复发/转移的影响因素 以前列腺癌根治术后复发/转移情况作为因变量(1=发生，0=未发生)，以Gleason评分、入院时PSA水平、D、D*、f、内脏脂肪素作为自变量(均为连续变量)，经多因素Logistics回归分析结果显示，D、D*、

f、内脏脂肪素水平高是前列腺癌根治术后复发/转移的影响因素($P < 0.05$)。见表3。

2.4 IVIM定量参数联合血清内脏脂肪素对前列腺癌根治术后复发/转移的预测价值 ROC曲线显示，IVIM定量参数(D、D*、f)、血清内脏脂肪素对前列腺癌根治术后复发/转移均有一定预测价值(AUC 均 > 0.7)，但两者联合预测患者复发/转移的 AUC 最大，见表4，图1。

表2 两组IVIM定量参数、血清内脏脂肪素水平比较

组别	例数	D($\times 10^{-3}$ mm ² /s)	D*($\times 10^{-3}$ mm ² /s)	f(%)	内脏脂肪素(pg/mL)
观察组	39	0.69±0.13	6.24±1.41	15.85±2.63	385.25±15.93
对照组	61	0.85±0.11	7.52±1.75	14.08±1.96	348.46±27.65
t		6.267	3.827	3.868	8.434
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表3 前列腺癌根治术后复发/转移的影响因素

变量	β	S.E.	Wald χ^2	P	OR	95%CI
Gleason评分	0.026	0.411	0.004	0.949	1.026	0.459~2.297
入院时PSA水平	0.137	0.091	2.257	0.133	1.147	0.959~1.371
D	-11.744	3.828	9.415	0.002	0.000	0.000~0.014
D*	-0.924	0.351	6.946	0.008	0.397	0.200~0.789
f	0.575	0.242	5.628	0.018	1.777	1.105~2.856
内脏脂肪素	0.100	0.028	12.823	<0.001	1.105	1.046~1.168

表4 IVIM定量参数联合血清内脏脂肪素对前列腺癌根治术后复发/转移的预测效能

项目	AUC	P	截断值	95%CI	敏感度(%)	特异度(%)
D	0.821	<0.001	0.775 $\times 10^3$ mm ² /s	0.733~0.908	76.90	78.70
D*	0.714	<0.001	6.910 $\times 10^3$ mm ² /s	0.613~0.814	74.40	63.90
f	0.690	0.001	15.325%	0.583~0.797	35.90	95.10
内脏脂肪素	0.863	<0.001	360.660pg/mL	0.793~0.933	97.40	70.50
联合	0.954	<0.001	-	0.919~0.988	97.40	80.30

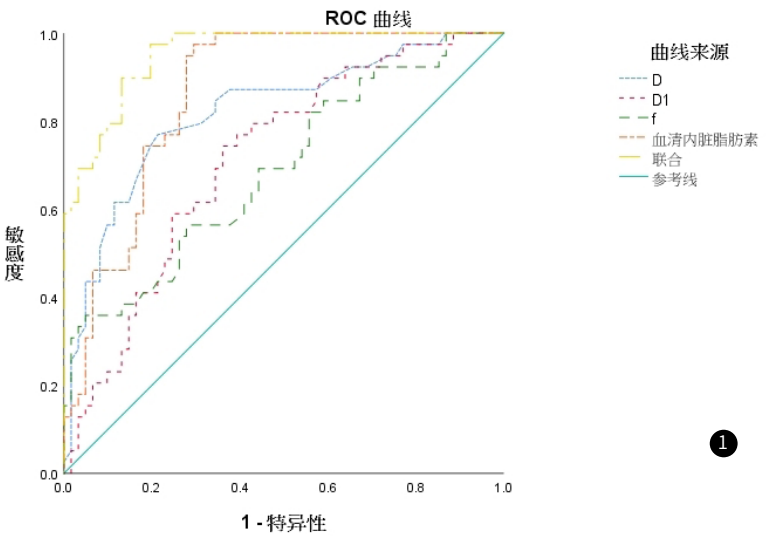


图1 IVIM定量参数联合血清内脂肪素预测前列腺癌根治术后复发/转移的ROC曲线图。

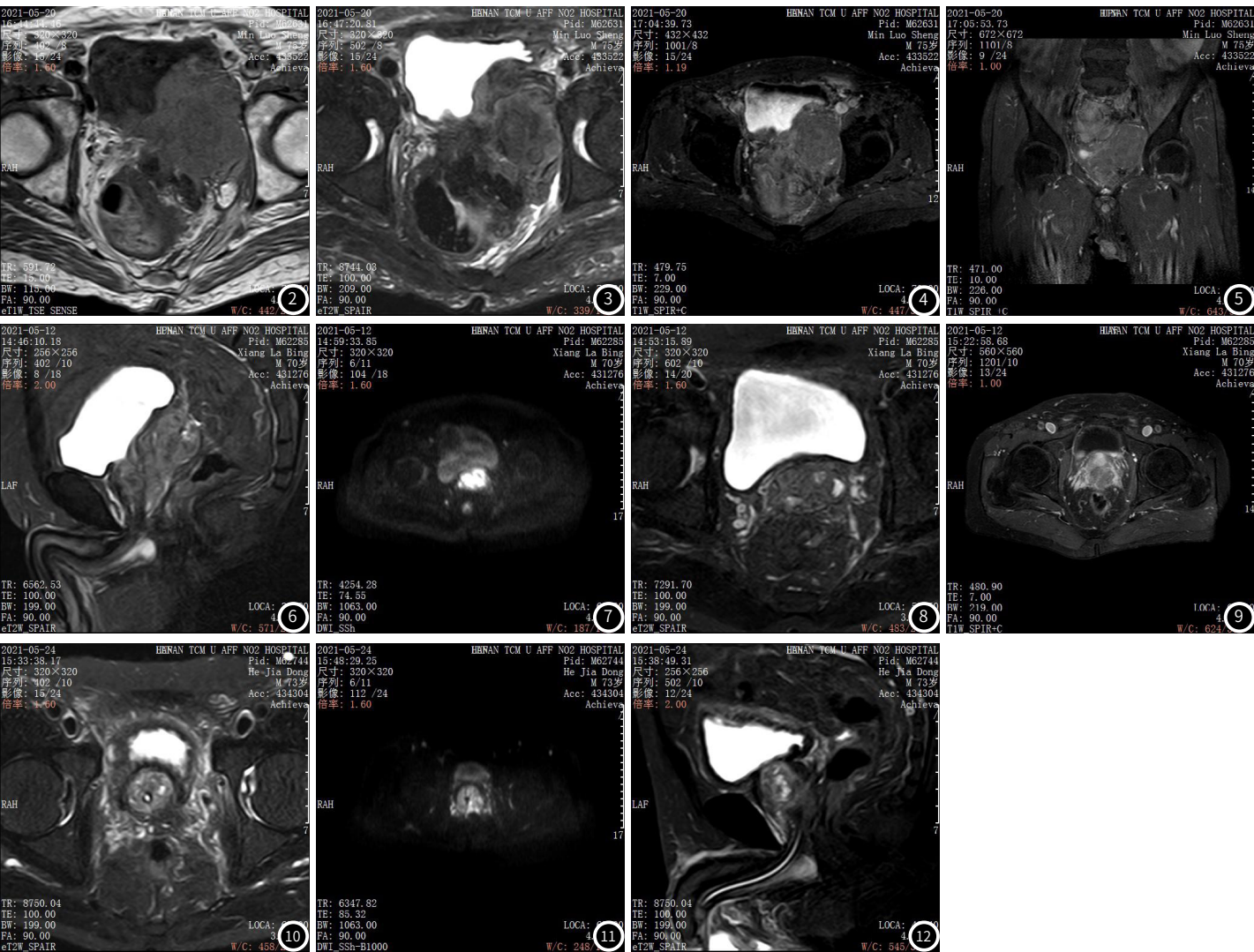


图2-图5 患者1, 75岁, 其中图2-3可见前列腺体积增大, 形态不规则, 左侧见向外膨突巨大团块影, 呈稍长T1、稍长、长T2信号影, 信号不均匀; 图4-5可见增强扫描病灶明显不均匀强化, 内囊性部分无强化, 边缘不清。

图6-图9 患者2, 70岁, 其中图6、7、8可见前列腺体积增大, 凸向膀胱内, 包膜不完整, 中央带、外周带、界限欠清楚, 前列腺内可见多发大小不一等T1稍短及稍长T2信号, DWI呈高信号; 图9可见病灶强化程度低于正常腺体, 膀胱充盈可, 膀胱壁无明显强化。

图10-图12 患者3, 70岁, 其中图10、11、12可见中央带内见散在小结节状稍长T1、稍长T2、信号影, SPAIR序列呈高信号。前列腺内可见多处DWI高信号。

3 讨 论

目前,临床上评估前列腺癌根治术后患者复发/转移风险可采用Gleason评分、PSA水平等方式,但Gleason评分需通过穿刺或病理检查进行评估,存在滞后性,PSA在前列腺癌临床诊疗中具有重要作用,但其对前列腺癌根治术后复发/转移的预测价值易受前列腺相关治疗药物、良性前列腺病变等因素影响,预测价值较低^[7-8]。因此,探寻前列腺癌根治术后复发/转移的预测指标是提高患者生存率的关键。

本研究结果显示,发生组D、D*值低于未发生组,f及内脏脂肪素高于未发生组,提示IVIM定量参数及内脏脂肪素异常可能与前列腺癌根治术后复发转移有关,进一步经多因素Logistics回归分析结果显示,D、D*、f、内脏脂肪素水平高是前列腺癌根治术后复发/转移的影响因素。IVIM定量参数可无创、定量评估组织中水分子扩散及微血管灌注情况,从而评估肿瘤的异质性^[9]。IVIM定量参数中的D值是水分子扩散系数,可反映组织的纯水分子扩散效应;D*是水分子伪扩散系数,可表示毛细血管血流灌注效应,可反映组织微循环血流速度、平均毛细血管长度;f是灌注分数,其可提示灌注相关扩散效应占总体扩散效应的容积比率^[10-11]。与正常的前列腺组织或良性病变的前列腺组织比较,前列腺癌组织生长及侵袭依赖于血管新生,而新生血管成熟度较低,畅通性较差,而且,前列腺癌组织中的微血管密度增加,血管管径缩小且形态不规则,导致毛细血管内的血流速度减慢,致使其在影像学上表现为IVIM定量参数异常,因此,IVIM定量参数异常可在一定程度上反映肿瘤的侵袭、增殖情况^[12-13]。

相关研究显示,炎症反应在肿瘤的发生、发展中具有重要作用^[14]。内脏脂肪素是一种由脂肪组织分泌的脂肪细胞因子,可与胰岛素受体结合而具有类胰岛素活性,多项研究表明,内脏脂肪素与炎症反应密切相关^[15-16]。内脏脂肪素可与靶细胞表面的胰岛素受体结合,并通过受体酪氨酸亚基的磷酸化激活Erk-1/Akt、p38 MAPK等下游胰岛素信号通路,介导STAT3信号通路介导增殖反应,同时促进促炎介质如肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)释放,诱导炎症反应,而炎症反应可直接刺激上皮-间质转化,促使上皮细胞癌变^[17-18]。此外,内脏脂肪素促进促炎因子释放,放大炎症级联反应并抑制免疫细胞的抗肿瘤活性及粘膜愈合和破坏粘膜屏障功能,诱导肿瘤细胞增殖、免疫逃逸、侵袭、血管生成及转移^[19-20]。绘制ROC曲线显示,IVIM定量参数(D、D*、f)、血清内脏脂肪素对前列腺癌根治术后复发/转移均有一定预测价值(AUC均>0.7),但两者联合预测患者复发/转移的AUC最大。临床上可同时检测IVIM定量参数、血清内脏脂肪素水平,为前列腺癌根治术后复发/转移预测提供更为全面、可靠的参考信息。

综上所述,IVIM定量参数联合血清内脏脂肪素水平可有效预测前列腺癌根治术后复发/转移风险,为临床治疗提供一定的理论参考。

参考文献

- [1] Wang Y, Wu G, Fan L, et al. The prognostic nomogram including MRI for locally advanced prostate cancer treated by radical prostatectomy[J]. Prostate, 2021, 81(8): 463-468.
- [2] 嵇若枫, 丁庆国, 张芬芬, 等. 基于IVIM-DWI多指数模型对卵巢肿瘤的良恶性鉴别及与ROMA指数的相关性分析[J]. 中国CT和MRI杂志, 2023, 21(4): 134-136.
- [3] Langston M E, Sfanos K S, Khan S, et al. Why do epidemiologic studies find an inverse association between intraprostatic inflammation and prostate cancer: a possible role for colliding bias? [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2021, 30(2): 255-259.
- [4] 廖开森, 周玮. 病原微生物、慢性炎症与前列腺癌[J]. 中华男科学杂志, 2021, 27(1): 70-74.
- [5] 马艺欣, 张仲迎, 侣思聪, 等. 2型糖尿病患者新型脂肪因子血清内脏脂肪素和内脏脂肪特异性丝氨酸蛋白酶抑制因子的表达水平与左心室肥厚的关系[J]. 首都医科大学学报, 2022, 43(5): 767-773.
- [6] 陈孝平, 汪建平. 外科学[M]. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 587-589.
- [7] 王小川, 张宇, 吉正国, 等. 前列腺癌穿刺活检标本与根治手术标本Gleason评分差异的影响因素[J]. 中华泌尿外科杂志, 2021, 42(12): 954-957.
- [8] 庞洪波, 董艳霞. 超声检测前列腺体积与前列腺特异性抗原联合检测在前列腺癌诊断中的应用意义[J]. 罕少疾病杂志, 2022, 29(6): 99-101.
- [9] 熊标, 朱里. IVIM-DWI联合动态增强MRI对前列腺癌诊断及分级的评估价值[J]. 中国CT和MRI杂志, 2021, 19(5): 89-92.
- [10] 志远, 吴海龙, 李淑豪, 等. IVIM-DWI与DCE-MRI定量参数鉴别乳腺良恶性肿瘤的对照研究[J]. 放射学实践, 2021, 36(12): 1514-1519.
- [11] 索凌云, 任慧鹏, 霍敏华. 体内不相干运动成像序列联合双参数MRI对前列腺癌的诊断价值[J]. 癌症进展, 2021, 19(22): 2296-2299.
- [12] 黄继伟, 李健斐, 王佳, 等. IVIM技术成像量化参数与前列腺癌病理特征的关系及联合诊断研究[J]. 河北医科大学学报, 2021, 42(9): 1078-1083.
- [13] 徐娜, 杨贤卫, 王千里, 等. IVIM-DWI定量分析对扶正消瘀散结方联合内分泌治疗III、IV期前列腺癌疗效的评估研究[J]. 临床放射学杂志, 2022, 41(10): 1926-1930.
- [14] 蒋丽莉. 比较中性粒细胞-淋巴细胞比值, 血小板-淋巴细胞比值及肿瘤标志物在非小细胞肺癌和社区获得性肺炎鉴别诊断中的价值[J]. 罕少疾病杂志, 2023, 30(7): 25-26.
- [15] 韩晓宇, 吴文超, 刘小菁, 等. 内脏脂肪素通过氧化低密度脂蛋白受体1介导血管内皮细胞炎症反应及坏死性凋亡的研究[J]. 生物医学工程学杂志, 2020, 37(5): 834-841, 854.
- [16] Yin C Y, Hu W, Wang M, et al. The role of the adipocytokines vaspin and visfatin in vascular endothelial function and insulin resistance in obese children[J]. BMC Endocr Disord, 2019, 19(1): 127.
- [17] 刘云鹏, 罗玉根, 徐卫东. Gleason评分联合血清学指标预测前列腺癌手术预后的价值[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2021, 55(6): 609-612.
- [18] 马玉, 李研, 骆亚莉, 等. 肿瘤坏死因子- α 在慢性炎症与肿瘤发生中的作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(12): 1419-1423.
- [19] 吴纪, 陈泽斌, 贺平. 炎症反应在肿瘤治疗中的应用[J]. 热带医学杂志, 2022, 22(8): 1167-1172.
- [20] 李朝阳, 吴然, 高茂龙, 等. 炎症指标与终末期肿瘤患者生存期相关性研究[J]. 中国临床医生杂志, 2021, 49(9): 1056-1059.

(收稿日期: 2023-05-31)

(校对编辑: 孙晓晴)