

• 实验研究 •

单/双指数模型 DWI 评估裸鼠肺腺癌移植瘤早期化疗疗效的对比研究

邹乔, 余煜栋, 包盈莹, 万齐, 陈后金, 张焕贤, 李新春

【摘要】 目的:探讨单、双指数模型 DWI 评估裸鼠肺腺癌移植瘤早期化疗疗效的可行性和准确性,并筛选最佳参数。

方法:在 48 只雌性裸鼠中建立肺腺癌移植瘤模型,并将其随机分为治疗组 A 及对照组 B, A 组和 B 组分别采用腹腔内注射顺铂和生理盐水。每组各随机抽取 4 只裸鼠(A_M 组、B_M 组)于 4 个时间点(第 0、3、7 和 10 天)行体素内不相干运动成像(IVIM-DWI),测量病灶的体积及表观扩散系数(ADC)、真实扩散系数(D)、灌注分数(f)和灌注相关扩散系数(D*)。两组各 16 只裸鼠(A_P、B_P 组)分别在对应的 4 个时间点每次随机抽取 4 只进行病理学检查。比较各组不同时间点肿瘤体积和 DWI 参数值,并采用受试者工作特征曲线(ROC)分析各参数值的诊断效能。**结果:**化疗第 3、7、10 天 A_M 组肿瘤的 ADC 和 D 值较 B_M 组明显升高, f 值明显降低($P < 0.05$)。化疗第 10 天 A_M 组肿瘤体积较 B_M 组明显缩小($P < 0.05$), 而第 3、7 天肿瘤体积的差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗第 3 天各参数的 ROC 下面积依次是 0.917(D)、0.833(ADC)和 0.667(f);以 D 值 $> 1.02 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 作为阈值,敏感度和特异度分别为 83.3% 和 100%;以 ADC 值 $> 1.08 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 作为阈值,敏感度和特异度分别为 66.7% 和 100%。病理检查显示,在化疗第 3、7 和 10 天时 A_P 组肿瘤细胞坏死和出血较 B_P 组明显增多, A_P 组微血管密度(MVD)及细胞增殖抗原 67(Ki67)的表达水平随时间延长而下降, A_P 组与 B_P 组间 MVD 及 Ki67 表达水平分别在第 7、10 天及第 3、7、10 天时差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论:**肺腺癌移植瘤化疗后 D、ADC 和 f 值的改变早于肿瘤体积的变化; D 值对肺腺癌早期化疗疗效的评价可能优于 ADC 值。

【关键词】 肺腺癌; 体素内不相干运动; 扩散加权成像; 化疗; 早期疗效; 动物实验**【中图分类号】** R445.2; R734.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2017)12-1242-06

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2017.12.008

Diffusion-weighted imaging for monitoring the early response of lung adenocarcinoma xenograft in nude mouse to chemotherapy: a comparative study of monoexponential and biexponential models ZOU Qiao, YU Yu-dong, BAO Yin-ying, et al. Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120, China

【Abstract】 Objective: To study the feasibility and accuracy of mono-exponential and bi-exponential models DWI for evaluating the curative effect of chemotherapy on lung adenocarcinoma xenograft in nude mice, and to select the optimal quantitative parameters. **Methods:** Transplantation tumor model of human lung adenocarcinoma was established in 48 female BALB/c nude mice, and the nude mice were randomly divided into two groups. In group A, cisplatin was administered by intraperitoneal injection, meanwhile the equivalent sterile saline was administered in group B. Four mice were selected randomly from group A and four in group B (named as A_M and B_M group), and IVIM-DWI scanning was performed immediately at baseline, 3th, 7th and 10th day, the DWI parameters including ADC, D, f and D* values and tumor volume were calculated. The rest of the 32 mice were randomly divided into A_P and B_P group (n=16 for each), 4 mice were selected randomly from A_P and B_P group respectively to undergo pathology examination in different observation time. The changes of tumor volume and DWI parameters of different groups were compared at every time points. The receiver operating characteristic curve (ROC) was applied to significant parameters to compare the area under the curve and calculate their sensitivity and specificity. **Results:** The ADC and D values of tumor in A_M group were significantly higher while f value was significantly lower than those in B_M group at the 3th, 7th and 10th day after chemotherapy (all $P < 0.05$). In A_M group, the tumor volume was significantly decreased than those of B_M group at the 10th day ($P < 0.05$). The area under curve was 0.917 for D, 0.833 for ADC, 0.667 for f value at the 3th day after treatment. When D value $> 1.02 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, ADC value $> 1.08 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, the corresponding sensitivity and specificity were 83.3% and 100%, 66.7% and 100%, respectively. In A_P group the tumor necrosis and hemorrhage were significantly increased than those in B_P group at the 3th, 7th and 10th day. In A_P groups, MVD value decreased and was significantly lower than those of B_P groups at the 7th and 10th day, while Ki67 at the 3th, 7th and 10th day ($P < 0.05$). **Conclusion:** D, ADC and f value of subcutaneous transplantation tumor model of lung adenocarcinoma changed earlier than tumor volume after chemotherapy of lung cancer. The D value derived from biexponential may be

作者单位: 510120 广州, 广州医科大学附属第一医院放射科(邹乔、余煜栋、包盈莹、万齐、李新春), 放疗科(张焕贤); 100044 北京, 北京交通大学电子信息工程学院(陈后金)

作者简介: 邹乔(1988—), 男, 新疆库勒人, 硕士, 住院医师, 主要从事肿瘤影像诊断及磁共振功能成像工作。

通讯作者: 李新春, E-mail: xinchunli@163.com

基金项目: 国家自然科学基金(81601457); 广东省医学科研基金项目(A2016410); 广州市科技计划项目(201510010234); 广州市医药卫生科技项目(20151A011066)

superior to the ADC from monoexponential model in evaluating the efficacy of chemotherapy in nude mice.

【Key words】 Lung adenocarcinoma; Intravoxel incoherent motion; Diffusion-weighted imaging; Early therapeutic effect; Animal experiment

目前对肺癌疗效的评估主要基于实体瘤疗效评价标准 1.1 (response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)^[1], 其实施方便、快捷, 但存在随访时间长、存在一定的假阴性率等缺点。DWI 作为一种可以检测活体组织细胞内外水分子微观运动的功能磁共振成像技术, 可为肺癌的诊断及预后评估提供有价值的信息。文献报道, 基于多 b 值的体素内不相干运动 (intravoxel incoherent motion, IVIM) DWI 已经运用于临床研究中, 且较单指数模型更有优势^[2-3], 然而应用 IVIM-DWI 技术对肺癌化疗疗效进行评估的报道目前国内外较为少见。本研究前瞻性运用 IVIM-DWI 技术对顺铂治疗前后的裸鼠肺腺癌进行评估, 分析单、双指数模型参数在监测肺腺癌早期化疗疗效中的可行性及准确性, 旨在为临床准确评价肺癌化疗疗效提供参考。

材料与方法

1. 动物选取及人肺腺癌 A549 细胞株的培养

Balb/c-nu 雌性裸鼠 48 只 (购自广东省医学实验动物中心, 6~7 周龄, 20~22 g) 饲养于广州市呼吸疾病研究所的 SPF 级动物房。人肺腺癌 A549 细胞株 (由广州市呼吸疾病研究所赖克方教授课题组提供) 置于加入 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基中, 在温度 37℃、湿度 95% 的 CO₂ 细胞恒温培养箱中传代培养。

2. 人肺腺癌细胞模型的建立及分组

人肺腺癌 A549 细胞悬液的浓度为 2×10^7 个/mL, 分别接种于所有裸鼠左侧腹股沟皮下, 0.1 mL/只, 待肿瘤生长至短径达 (1.0 ± 0.2) cm 时即为建模成功。成瘤裸鼠随机分为治疗组 A 和对照组 B, 每组 24 只。A 组每 3 天向裸鼠腹腔内注射 1 次顺铂 (购于江苏豪森药业股份有限公司), 浓度 0.2 mg/mL, 剂量 4 mg/kg, 共注射 3 次; B 组则于相同时间点向裸鼠腹腔内注射等量生理盐水。A、B 两组中各随机抽取 8 只裸鼠于注药的第 0、3、7 和 10 日行 MRI 检查, 分别记为 A_M、B_M 组。两组中各剩余 16 只裸鼠分别记为 A_P、B_P 组, 于上述 4 个时间点各随机选择 4 只裸鼠在处死后进行病理学检查。

3. MRI 检查及图像后处理

使用 Philip Achieva 3.0T 多源超导型 MR 扫描仪。使用 1% 戊巴比妥钠溶液 (剂量 5 mL/kg) 对 A_M、B_M 组裸鼠麻醉成功后, 置于 8 通道腕关节线圈内 (含自制分隔装置)。扫描序列和参数如下。①横轴面精

确频率反转恢复序列 (spectral presaturation attenuated inversion recovery) T₂WI: TR 2410 ms, TE 70 ms, 矩阵 200×143 , 激励次数 3; ②冠状面 T₁WI: TR 3000 ms, TE 100 ms, 矩阵 172×126 , 激励次数 3; ③IVIM-DWI 采用单次激发 EPI 和化学位移频率选择脉冲并 SPAIR 脂肪抑制技术: TR 758 ms, TE 54 ms, 矩阵 64×58 , b 值 11 个 (分别为 0、20、40、60、80、100、200、400、600、800 和 1000 s/mm²), 激励次数 8; 所有序列视野 60 mm×60 mm, 层厚 3.0 mm, 层间距 0.0 mm。

将 IVIM-DWI 扫描数据导入随机配置的 IVIM 后处理软件中, 生成相应的 DWI 参数图, 再使用 Image J 软件进行后处理, 参照 T₂WI 上病灶的位置, 在最高 b 值 DWI 图像上于病灶内的高信号区勾画 ROI, ROI 尽可能包括整个肿瘤, 不避开坏死及出血区, 不同参数图上 ROI 的位置和大小尽量保持一致 (图 1)。测量的 DWI 参数包括病灶的表观扩散系数 (ADC)、真实扩散系数 (D)、灌注分数 (f) 和灌注相关扩散系数 (D*), 每个参数测量 3 次记录其平均值。同时在 T₂WI 上测量肿瘤的长径 (a) 和短径 (b), 按公式 (1) 计算肿瘤的体积 (volume, V):

$$V = a \times b^2 \times \pi / 6 \quad (1)$$

4. 病理学检查

将肿瘤标本常规石蜡包埋, 4 μm 连续切片, 每份标本切片 4 张, 常规行 HE 及免疫组化染色。免疫组化检查采用 Envision 两步法, 肿瘤石蜡组织分别以 CD34、Ki67 鼠抗人单克隆抗体标记 (均购于福州迈新生物技术开发有限公司)。微血管密度 (microvessel density, MVD) 计数采用 Weidner 技术, 记录 5 个高倍视野内的微血管数量, 取其平均值作为该张切片的微血管计数结果。Ki67 以胞核中出现棕黄色颗粒为阳性判定标准, 染色结果综合染色强度和阳性细胞数百分比进行半定量分析。染色强度以多数细胞呈现的染色特性计分: 无色 0 分, 淡黄色 1 分, 棕黄色 2 分, 棕褐色 3 分。阳性细胞百分比 (positive rate, PR) 为某类细胞在 5 个视野内的阳性细胞百分比的平均数: PR ≤ 5% 计 0 分, 5% < PR ≤ 25% 计 1 分, 25% < PR ≤ 50% 计 2 分, PR > 50% 计 3 分。染色强度与阳性细胞百分比两项计分之和作为最终结果, 0 分为阴性 (-), 1~2 分弱阳性 (1+), 3~4 分中等阳性 (2+), 5 分以上强阳性 (3+)。

5. 统计学分析

使用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析。计量数据

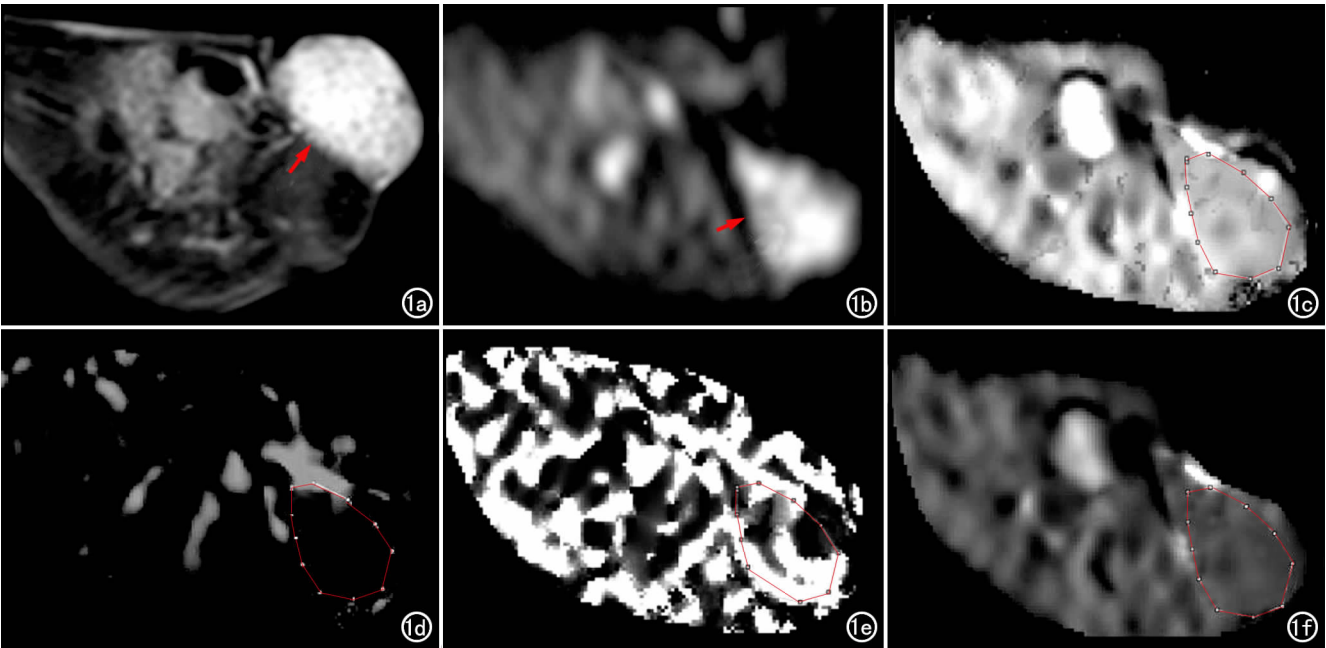


图1 肺腺癌皮下移植瘤。a) SPAIR T₂WI,肿瘤呈明显高信号(箭); b) DWI(b=1000s/mm²),肿瘤呈明显高信号(箭); c~f) 分别为生成的 D、f、D* 和 ADC 图,在相同位置全瘤划取 ROI(红线),不避开出血及坏死,分别获得相应的 D、f、D* 和 ADC 值。

用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。 A_M 组与 B_M 组的ADC、D、f、D*值和肿瘤体积以及 A_P 组与 B_P 组MVD和Ki67的组内比较采用重复测量的方差分析,两两比较采用Bonferrni校正检验;组间比较采用独立样本 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 肿瘤体积及IVIM-DWI参数组间及组内比较
四个时间点肿瘤体积的测量值及统计分析结果见表1。 A_M 组和 B_M 组间仅在化疗第10天时肿瘤体积的差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗组(A_M)中随着化疗时间的延长肿瘤体积表现为先增大后缩小,治疗后第3天肿瘤体积达峰值,而至第10天时体积达最小;不同时间点组内两两比较结果显示,治疗后第3天与第10天时肿瘤体积的差异有统计学意义($P=0.036<0.05$)。对照组(B_M)中随着时间的延长肿瘤体积缓慢增大,第10天时达高峰,且第0天与第10天时肿瘤体积的差异有统计学意义($P=0.035<0.05$)。

表1 A_M 组和 B_M 组在化疗后不同时间点的肿瘤体积

时间	体积(cm ³)		F 值	P 值
	A_M 组	B_M 组		
第 0 天	1.24±0.65	1.11±0.57	0.202	0.660
第 3 天	1.39±0.69	1.38±0.68	0.000	0.984
第 7 天	1.31±0.90	1.50±0.53	0.271	0.611
第 10 天	0.98±0.47	1.74±0.60	7.712	0.015

不同时间点两组中各参数的测量值及统计分析结果见表2、图2。化疗后第3、7、10天, A_M 组的ADC、D值较 B_M 组明显升高,f值较 B_M 组明显降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。 A_M 组中随着时间点延长ADC和D值缓慢升高,且与基线值(第0天)间的差异均有统计学意义(P 值分别为0.000、0.003和0.000, P 均 <0.05)。 B_M 组内ADC、D值在各时间点之间两两比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2. ADC与D、f值的ROC比较

以化疗后第3天ADC、D和f值的变化绘制肺腺癌裸鼠顺铂化疗早期疗效的ROC曲线(图3),曲线下面积依次是0.833、0.917和0.667。以D值 $>1.02\times$

表2 A_M 组与 B_M 组不同时间点IVIM-DWI参数比较

观察时间	ADC($\times 10^{-3}$ mm ² /s)			D($\times 10^{-3}$ mm ² /s)			f (%)		
	治疗组	对照组	F 值	治疗组	对照组	F 值	治疗组	对照组	F 值
第 0 天	0.88±0.05	0.94±0.10	3.047	0.85±0.05	0.88±0.11	12.436	5.68±2.23	6.27±2.67	0.244
第 3 天	1.31±0.10	0.96±0.08	0.667*	1.27±0.09	0.90±0.07	0.332*	4.60±1.72	8.19±3.37	3.512*
第 7 天	1.32±0.18	0.87±0.12	0.462*	1.28±0.17	0.82±0.11	0.438*	3.76±1.56	8.76±3.45	1.783*
第 10 天	1.49±0.14	0.91±0.07	3.163*	1.45±0.14	0.88±0.06	4.557*	4.35±1.80	8.87±4.59	4.198*

注: * $P<0.05$,差异有统计学意义。

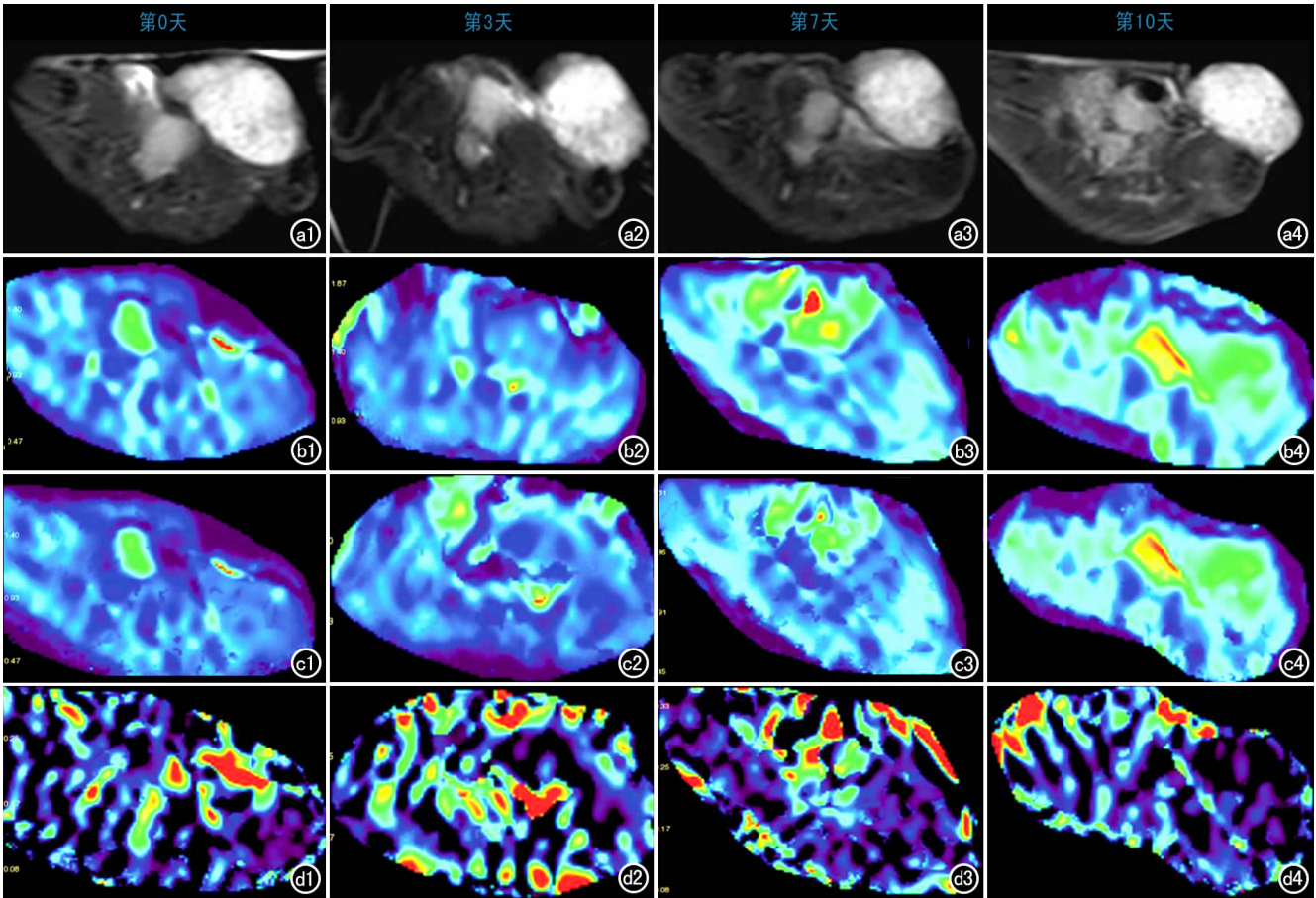


图 2 肺腺癌皮下移植瘤治疗组化疗第 0、3、7 和 10 天(1~4)时的 SPAIR T₂WI 及 ADC、D、f 值的伪彩图。a1~a4) 为 SPAIR T₂WI,显示随时间延长肿瘤体积逐渐缩小;b1~b4) 为 ADC 图,显示随时间的延长肿瘤内坏死逐渐增多,扩散受限减轻,ADC 值升高;c1~c4) 为 D 值图,显示随着时间的延长,肿瘤内坏死增多,D 值升高(呈绿色);d1~d4) 为 ADC 图,显示随着时间的延长肿瘤内血流灌注减少,f 值降低(呈紫黑色)。

10⁻³mm²/s 作为阈值,评估化疗早期疗效的敏感度和特异度分别为 83.3%和 100%;以 ADC 值>1.08×10⁻³mm²/s 作为阈值,评估化疗早期疗效的敏感度和特异度分别为 66.7%和 100%;以 f 值<3.30%作为阈值,评估化疗早期疗效的敏感度和特异度分别 50%和 100%。

4. 病理组织学改变

HE 染色光镜下表现:A_p 组化疗后随着时间的延长肿瘤内坏死、出血增加,并于第 10 天时达高峰(图 4)。B_p 组随着时间的延长,可见肿瘤细胞分布更密集,未见明确的坏死区域。

不同时间点组治疗组和对照组的免疫组化检查结果见表 3 和图 5~6。化疗后第 0 和 3 天时 A_p 组与 B_p 组间 MVD 计数的差异无统计学意义(P>0.05),化疗后第 7 和 10 天时 A_p 组的 MVD 计数较 B_p 组明显降低(F 值均为,P<0.05);化疗后第 0 天时 A_p 组与 B_p 组间 Ki67 表达水平间的差异无统计学意义(P>0.05),化疗后第 3、7 和 10 天时 A_p 组的 Ki67 表达水平均较 B_p 组明显降低(F 值分别为 1.000、0.000 和 9.000,P 均<0.05);而 A_p 组和 B_p 组内 MVD 计数和 Ki67 表达水平在各时间点之间比较,差异均无统计学意义(P>0.05)。

表 3 不同时间点治疗组与对照组 MVD 及 Ki67 的比较

观察时间	MVD			Ki67		
	治疗组	对照组	F 值	治疗组	对照组	F 值
第 0 天	2.5±1.2	2.7±0.5	3.947	2.7±0.5	3.0±0.0	9.000
第 3 天	3.0±0.8	3.2±0.9	0.500	1.2±0.5	2.5±0.5	1.000*
第 7 天	1.5±0.5	3.0±0.8	0.000*	1.2±0.5	2.2±0.5	0.000*
第 10 天	1.7±0.9	3.5±1.0	0.000*	1.2±0.5	3.0±0.0	9.000*

注: * P<0.05,两组间差异有统计学意义。

讨 论

本研究采用 11 个 b 值的 IVIM 单/双指数模型,结果显示在化疗后第 3 天时治疗组的 ADC 和 D 值较对照组显著升高、f 值较对照组明显降低,提示 ADC、D 和 f 值能够早期监测肿瘤化疗疗效,与 Cui 等^[4]的研究结果基本一致。本研究中,在化疗后第 7 天时治疗组的 MVD 计数较对照组明显减低($P < 0.05$),并且随着治疗时间的延长,治疗组中 MVD 计数进一步降低。在化疗后第 3、7 和 10 天时治疗组的 Ki67 表达水平较对照组明显降低($P < 0.05$),并且随着治疗时间的延长而下降。本研究结果提示,IVIM 参数的改变与病理学的改变基本一致。

据史红媛等^[5]报道,裸鼠人肺腺癌模型在恩度治疗后第 3 天时,治疗组的 ADC 值明显高于对照组,判断化疗有效的 ADC 阈值为 $(0.79 \pm 0.03) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 。本研究中,在化疗第 3 天时评价裸鼠肺腺癌化疗有效的 ADC 阈值为 $1.08 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$,低于史红媛等的报道,推测可能与化疗药物、扫描序列及场强等因素不同有关。

IVIM 是基于双指数模型的 DWI 技术,近年来其

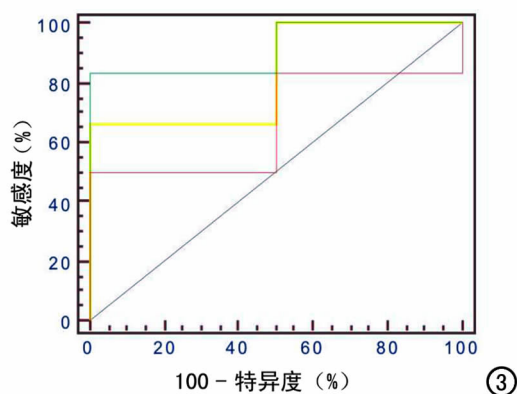


图 3 ROC 曲线,显示 ADC(黄色)、D(绿色)和 f 值(红色)的 AUC 依次为 0.833、0.917 和 0.667。

在胰腺肿瘤、脑转移瘤和前列腺癌等疾病中的作用已经得到肯定^[6-8]。本研究结果显示,D 和 f 值对判断肺腺癌裸鼠化疗早期疗效具有一定价值。据 Cui 等^[6]报道,荷人鼻咽癌裸鼠在采用易瑞沙二代 zactima (ZD6474) 治疗后第 3 天,治疗组中 D 值明显升高,与本组研究结果一致;但是该研究显示,在治疗后第 1 天

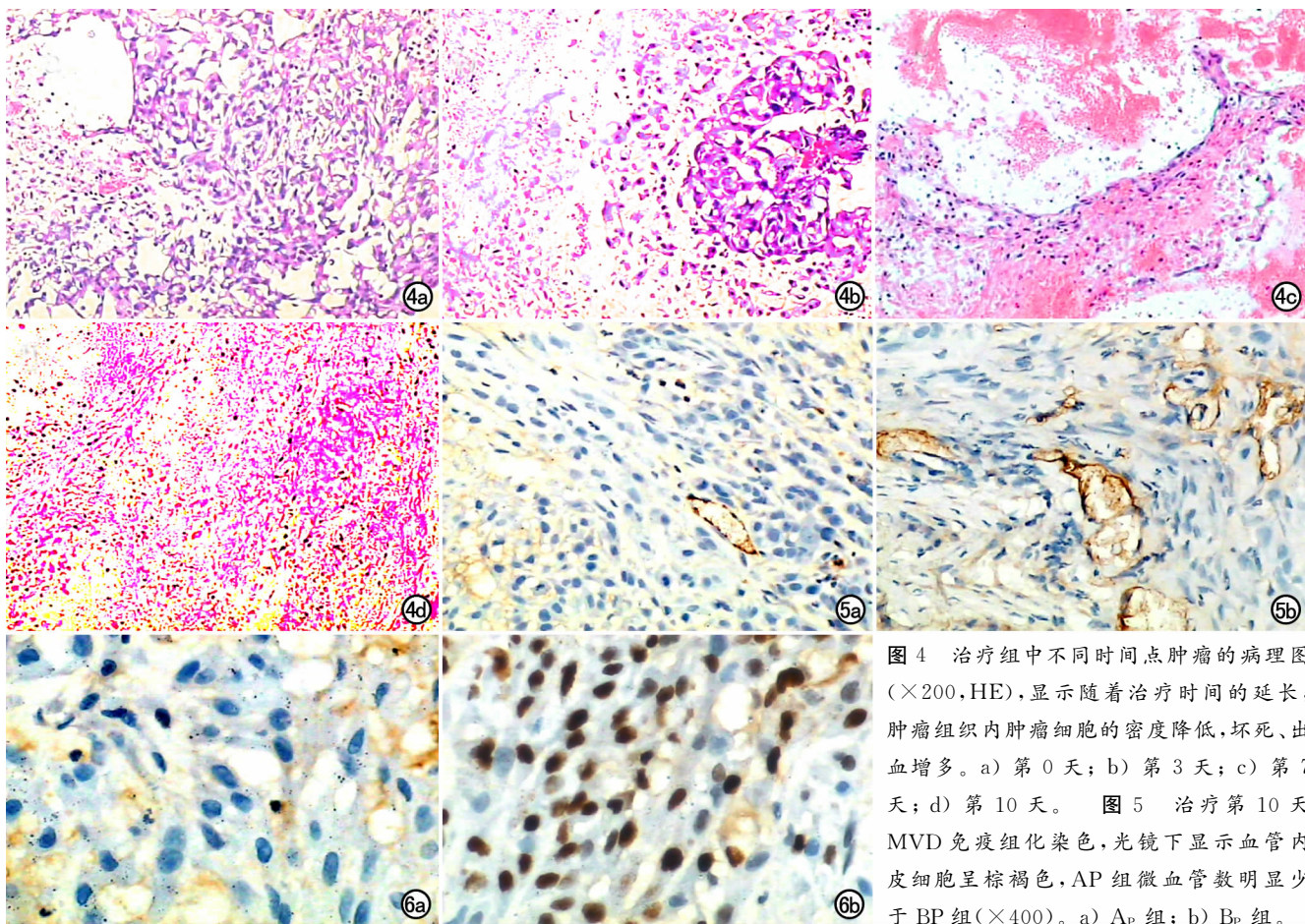


图 4 治疗组中不同时间点肿瘤的病理图($\times 200$, HE),显示随着治疗时间的延长,肿瘤组织内肿瘤细胞的密度降低,坏死、出血增多。a) 第 0 天; b) 第 3 天; c) 第 7 天; d) 第 10 天。图 5 治疗第 10 天 MVD 免疫组化染色,光镜下显示血管内皮细胞呈棕褐色,AP 组微血管数明显少于 BP 组($\times 400$)。a) A_P 组; b) B_P 组。

图 6 治疗第 10 天 Ki67 免疫组化染色,光镜下显示肿瘤细胞的胞核中出现棕黄色颗粒,AP 组染色阳性的细胞数明显少于 BP 组($\times 400$)。a) A_P 组; b) B_P 组。

时治疗组的 f 和 D^* 值较对照组明显减低 ($P < 0.05$), 而本研究中, 在化疗后第 3 天时治疗组与对照组间 f 值的才出现显著差异 (预实验结果显示化疗后第 1 天时 IVIM 参数的组间及组内差异无统计学意义, 故观察时间点未选择化疗后第 1 天)。上述不同研究间结果存在的差异及其意义, 尚需要大样本的研究进行进一步验证。本研究中, D^* 值不能作为监测肺癌化疗疗效的有效指标, 推测可能与 D^* 值的可重复性较差^[9] 以及与其它研究中所采用动物模型的肿瘤类型、治疗药物不同等因素有关。

较多文献报道, 对肿瘤形态学的监测不能准确评价早期化疗的疗效。Brahmer 等^[10] 报道 28 例非小细胞肺癌患者在初次纳武单抗 (Nivolumab) 治疗后经 RECIST 1.1 标准判定为肿瘤进展, 继续采用 Nivolumab 治疗后仍有 9 例患者能够继续获益。Park 等^[11] 的研究亦证实, 非小细胞肺癌患者在 RECIST 1.1 评估为肿瘤进展后继续应用厄洛替尼治疗, 可将无进展生存时间再延长 3.1 个月^[11]。本研究中, 治疗组中随治疗时间的延长肿瘤体积呈现先增大 (第 3 天达高峰)、后缩小的规律, 组内比较, 仅化疗后第 3 天与第 10 天时的肿瘤体积的差异具有统计学意义, 余组内两两比较体积的差异均无统计学意义; 对照组中肿瘤体积表现为随时间延长而缓慢增大, 组内比较, 仅在第 0 天与第 10 天时肿瘤体积的差异有统计学意义; 而组间比较时, 仅在化疗后第 10 天时肿瘤体积的差异有统计学意义, 提示肿瘤体积出现差异的时间明显晚于 DWI 参数 (ADC、 D 、 f) 值的改变, 表明肿瘤在治疗后功能的改变早于形态学的改变, 提示采用 IVIM 功能参数监测肺腺癌裸鼠化疗疗效要优于对体积的监测, 可作为肺癌化疗疗效监测的可靠指标。

有文献报道, 双指数模型 DWI 在疾病的诊断和随访过程中的价值比单指数模型更佳^[12-13]。本研究结果显示, 在化疗后第 3 天时以 D 值判别肿瘤治疗疗效的 ROC 曲线下面积最大, 其次是 ADC 和 f 值, 提示 D 值对评估肺腺癌裸鼠早期化疗疗效的诊断效能最高, 亦提示双指数模型 DWI 对恶性肿瘤早期化疗疗效的监测价值优于单指数模型, 与 Xiao 等^[14] 的观点一致。但是, 双指数模型中各定量参数的诊断效能, 在不同的研究间结果不尽相同^[12, 15], 尚需大样本量的研究进一步证实。

总之, 化疗后肺癌的 IVIM-DWI 参数值的变化早于肿瘤体积的变化, 且这些参数值的变化规律与病理学改变基本一致, 可作为预测肺癌化疗疗效的可靠的定量指标; 双指数模型的 D 值对肺腺癌裸鼠早期化疗疗效的评价效能可能优于单指数模型的 ADC 值。

- [1] 丁其勇, 徐绪党, 李天女, 等. 正电子发射计算机断层成像-CT 评估非小细胞肺癌治疗效果的对照研究[J]. 中华放射学杂志, 2013, 47(12): 1105-1109.
- [2] 成戈, 周智鹏, 邱维加, 等. 动态增强 MRI 定量参数对不同组织学类型肺癌的诊断价值[J]. 广东医学, 2015, (12): 1874-1877.
- [3] 韦素岚, 叶枫, 余小多, 等. 体素内不相干运动 DWI 对肝脏良恶性病变的诊断价值[J]. 放射学实践, 2016, 31(4): 364-368.
- [4] Cui Y, Zhang C, Li X, et al. Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted magnetic resonance imaging for monitoring the early response to ZD6474 from nasopharyngeal carcinoma in nude mouse [J/OL]. Sci Rep, 2015, 5: 16389. DOI: 10. 1038/srep16389.
- [5] 史红媛, 田迎, 罗松, 等. 磁共振扩散加权成像监测恩度与贝伐单抗抗肿瘤血管生成的实验研究[J]. 实用放射学杂志, 2012, 28(4): 612-617.
- [6] Klau M, Mayer P, Bergmann F, et al. Correlation of histological vessel characteristics and diffusion-weighted imaging intravoxel incoherent motion-derived parameters in pancreatic ductal adenocarcinomas and pancreatic neuroendocrine tumors [J]. Invest Radiol, 2015, 50(11): 792-797.
- [7] 王蕾, 李斌, 谢晨, 等. 3.0T 磁共振脑转移瘤 IVIM 与 MR 灌注加权成像的相关性研究[J]. 医学影像学杂志, 2014, 24(3): 337-341.
- [8] 冷晓明, 韩晓蕊, 赵曼, 等. IVIM-DWI 在前列腺癌与前列腺增生鉴别诊断中的应用价值及其与 Gleason 评分的相关性[J]. 放射学实践, 2016, 31(8): 760-763.
- [9] 林展. 优化 b 值对肝脏体内不相干运动扩散加权成像参数值测量准确性和可重复性的影响[J]. 医学影像学杂志, 2017, 27(1): 91-95.
- [10] Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2015, 373(2): 123-135.
- [11] Park K, Yu CJ, Kim SW, et al. First-Line erlotinib therapy until and beyond response evaluation criteria in solid tumors progression in asian patients with epidermal growth factor receptor mutation-positive non-small-cell lung cancer: the aspiration study [J]. JAMA Oncol, 2016, 2(3): 305-312.
- [12] Liu X, Peng W, Zhou L, et al. Biexponential apparent diffusion coefficients values in the prostate: comparison among normal tissue, prostate cancer, benign prostatic hyperplasia and prostatitis [J]. Korean J Radiol, 2013, 14(2): 222-232.
- [13] Ma C, Liu L, Li YJ, et al. Intravoxel incoherent motion MRI of the healthy pancreas: monoexponential and biexponential apparent diffusion parameters of the normal head, body and tail[J]. J Magn Reson Imaging, 2015, 41(5): 1236-1241.
- [14] Xiao Y, Pan J, Chen Y, et al. Intravoxel incoherent motion-magnetic resonance imaging as an early predictor of treatment response to neoadjuvant chemotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma[J/OL]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(24): e973. DOI: 10. 1097/MD. 0000000000000973.
- [15] 何杰, 张焱, 程敬亮, 等. 单、双指数模型扩散加权成像鉴别诊断乳腺良恶性病变的对比研究[J]. 中国医学影像学杂志, 2014, 22(1): 30-33, 35.