

· 胸部影像学 ·

非小细胞肺癌 CT 灌注参数与 VEGF、HIF-1 α 、Ki-67 的相关性研究

陈佳莉,冯琨,刘晓雯,张晗,林黛英,步军

【摘要】 目的:探讨非小细胞肺癌(NSCLC)中 CT 灌注成像(CTPI)参数与 Ki-67、VEGF 和 HIF-1 α 的相关性,为肺癌分子靶向治疗的动态监测提供帮助。**方法:**搜集行 CT 胸部灌注扫描并经病理证实为 NSCLC 的患者 24 例,图像后处理分析得到灌注值(Perfusion)、血容量(BV)、强化峰值(PEI)及达峰时间(TTP)四个参数值。Ki-67、VEGF 和 HIF-1 α 根据表达情况分为(-)、(+)、(++)、(+++)四个指标。采用 Spearman 相关分析探讨 NSCLC 中 CTPI 参数与 Ki-67、VEGF 和 HIF-1 α 的相关性,再将其分为腺癌和鳞癌两个亚组,分别分析腺癌组、鳞癌组 CTPI 参数与 Ki-67、VEGF 和 HIF-1 α 的相关性。**结果:**NSCLC 中,Perfusion、BV 与 VEGF 表达呈正相关($r=0.698, P<0.001; r=0.474, P=0.019$), Perfusion 与 HIF-1 α 表达呈正相关($r=0.446, P=0.029$),CTPI 参数与 Ki-67 表达没有相关性。肺腺癌中 Perfusion 与 VEGF 表达呈正相关($r=0.624, P=0.007$),肺鳞癌中 Perfusion 与 VEGF 表达呈正相关($r=0.896, P=0.006$),肺腺癌、鳞癌中 CTPI 参数与 Ki-67、HIF-1 α 表达均没有相关性。**结论:**在对肺腺癌、鳞癌患者进行抗血管分子靶向治疗过程中,可以利用 CT 灌注扫描预测患者对分子靶向药物的敏感性,指导后续治疗方案。

【关键词】 肺肿瘤; 体层摄影术, X 线计算机; 血管内皮生长因子; HIF-1 α ; Ki-67

【中图分类号】 R814.42; R734.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2021)07-0857-06

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2021.07.007

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Correlation research between CT perfusion parameters and VEGF, HIF-1 α and Ki-67 in non-small cell lung cancer CHEN Jia-li, FENG Kun, LIU Xiao-wen, et al. Department of Radiology, Shantou Central Hospital, Guangdong 515031, China

【Abstract】 Objective: To explore the correlation between CT perfusion imaging parameters and Ki-67, VEGF and HIF-1 α in non-small cell lung cancer (NSCLC), which provides assistance for the dynamic monitoring of molecular targeted therapy of lung cancer. **Methods:** Twenty-four patients who underwent spiral CT chest perfusion scan and confirmed by pathology as NSCLC were enrolled. The post-processing analysis was used in order to generate perfusion indicators, including perfusion, Perfusion, BV, PEI, and TTP. (-), (+), (++) , (+++) four levels were classified according to VEGF, HIF-1 α and Ki-67 in NSCLC tissues expression situation. Firstly, spearman correlation analysis was used to explore the correlation between CTPI parameters and Ki-67, VEGF and HIF-1 α in NSCLC. Then lung cancer was divided into two subgroups, adenocarcinoma and squamous cell carcinoma, and the correlation between CTPI parameters and Ki-67, VEGF, and HIF-1 α in adenocarcinoma and squamous cell carcinoma was analyzed respectively. **Results:** In NSCLC, Perfusion and BV were positively correlated with VEGF expression ($r=0.698, P<0.001, r=0.474, P=0.019$). Perfusion was positively correlated with HIF-1 α expression ($r=0.446, P=0.029$). There was no statistical difference between CTPI parameters and Ki-67 expression. Perfusion was positively correlated with VEGF expression in lung adenocarcinoma ($r=0.624, P=0.007$). Perfusion was positively correlated with VEGF expression in lung squamous cell carcinoma ($r=0.896, P=0.006$). There were no significant differences in CTPI parameters between Ki-67 and HIF-1 α expression. **Conclusion:** CT perfusion scan can be used to predict

作者单位: 515041 广东, 汕头市中心医院放射科(陈佳莉、林黛英); 510220 广州, 暨南大学附属广州市红十字会医院放射科(冯琨、刘晓雯、张晗、步军)

作者简介: 陈佳莉(1992-), 女, 广东汕头人, 硕士, 住院医师, 主要从事胸腹部影像诊断工作。

通讯作者: 林黛英, E-mail: lindaiying917@163.com; 步军, E-mail: jeanbujun@163.com

基金项目: 2018 年广东省科技创新战略专项资金(纵向协同管理方向)项目(汕府科[2018]157 号-27); 广东省省级科技计划项目(2015A020210004)

sensitivity of patients to molecular targeted medicine and guide follow-up treatment options in the process of anti-vascular molecular targeted therapy for lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma patients.

【Key words】 Lung neoplasms; Tomography, X-ray computed; VEGF; HIF-1 α ; Ki-67

肺癌是发病率、病死率最高的肿瘤, 占总恶性肿瘤新发病例的 13%^[1-2]。非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)是最常见的肺癌类型, 约占所有肺癌的 80%^[3], NSCLC 中最常见的是腺癌和鳞癌。大多数 NSCLC 患者发现时为中晚期, 失去手术切除的机会, 此时放化疗是其主要治疗方案。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)促进肿瘤血管增生, 缺氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)在缺氧状态下表达增多, 细胞增殖核抗原(nuclear-associated antigen, Ki-67)可反映肿瘤细胞的增殖能力。因此, 本研究通过探讨 NSCLC 的 CT 灌注成像(CT perfusion imaging, CTPI)参数与 VEGF、HIF-1 α 与 Ki-67 的关系, 可以通过 CT 灌注无创性获得肺癌组织中的分子指标表达情况, 为肺癌分子靶向治疗的动态监测提供帮助。

材料与方法

1. 一般资料

搜集 2018 年 2 月—2018 年 12 月在广州市红十字会医院住院行 64 层螺旋 CT 胸部灌注扫描并经病理证实为 NSCLC 的患者 24 例, 腺癌 17 例, 鳞癌 7 例, 男 21 例, 女 3 例, 平均年龄(64.88 $\pm$ 10.00)岁, 病灶最大径 1.1~9.0 cm, 平均(4.34 $\pm$ 2.08) cm, 平扫病灶实性部分平均 CT 值(41.92 $\pm$ 9.73) HU。

所有患者均签署知情同意书, 本研究得到医院伦理委员会许可。

纳入标准: ①CT 常规扫描显示肺内单发直径大于 1 cm 的实性肿物患者; ②排除其他部位原发肿瘤病史; ③未经临床治疗; ④穿刺或者手术病理证实为 NSCLC 并行 VEGF、HIF-1 α 、Ki-67 免疫组化检查。

排除标准: ①呼吸频率过快, 经呼吸训练控制后仍不能配合检查者; ②因各种原因未进行手术切除或无法耐受 CT 引导下穿刺活检, 未取得病理结果; ③病理结果为炎性病变、结核球; ④肿块坏死严重, 兴趣区内不能测得完整的灌注参数; ⑤穿刺组织过少无法进行免疫组化检查。

2. CT 灌注检查方法

患者准备: ①向患者详细说明检查目的、方式, 询问有无检查禁忌证、碘剂过敏史, 签署知情同意书; ②对患者进行呼吸训练, 指导患者练习吸气后屏气, 要求在扫描中重复屏气的呼吸深度相同。

扫描方法: 采用荷兰 Philips Brilliance 64 CT 扫描仪, 对比剂采用优维显(Ultravist, 300 mg I/mL, 德国拜耳先灵公司)。先行全肺常规 CT 平扫, 检查范围自胸廓入口至双侧肋膈角水平, 全程患者平静呼吸。扫描参数: 管电压 120 kV, 管电流 200 mAs, 矩阵 512 $\times$ 512, 螺距 0.795, 层厚 3 mm。灌注扫描: 选取平扫病灶最大截面为灌注扫描的中心层面, 然后用高压注射器经肘静脉注射优维显 50 mL, 流率为 5 mL/s, 延迟 5 s 后开始灌注扫描, 总灌注扫描时间约 30 s。扫描参数: 管电压 120 kV, 管电流 100 mAs, 矩阵 512 $\times$ 512, 扫描时间 1 s/转, 层厚 2.5 mm, 准直器 64 $\times$ 0.625。

图像后处理及数据分析: 将扫描的图像传送至 Philips Extended Brilliance™ WorkspaceXXX 工作站, 采用 Philips CT Perfusion 软件包进行分析。选取病灶实性成分最大层面进行分析, 先在主动脉上手动勾画 ROI(若该层面无主动脉则选取颈总动脉), 接着勾画病灶 ROI, 生成伪彩图和灌注指标, 包括灌注值(Perfusion)、血容量(blood volume, BV)、强化峰值(peak enhancement image, PEI)及达峰时间(time to peak, TTP), 见图 1。两位副主任医师基于同一组灌注图像, 通过相同的方法获得灌注参数值, 并将其均值作为统计结果。病灶 ROI 的选择: 手动绘制 ROI, 在避开坏死、大血管、含气区域、伪影等, 尽量选取或包含较大范围的肿瘤组织^[4]。

3. 免疫组化测定方法

采用 SP 二分法测定 NSCLC 组织中的 VEGF、HIF-1 α 、Ki-67 表达情况。采用福州迈新生物技术有限公司即用型鼠抗人 VEGF 单克隆抗体(克隆号: VG1)、即用型鼠抗人 Ki-67 单克隆抗体(克隆号: MIB-1)、碧云天生物有限公司即用型鼠抗人 HIF-1 α 单克隆抗体(克隆号: H1 α 67)。石蜡切片水化, 进行抗原修复, 接着滴加一抗、二抗, 显色, 苏木素复染, 中性树胶封固。

每批染色设定阴性内对照(用 PBS 代替一抗), 用已知的阳性切片作为阳性对照。均由两位病理科医师按照以下标准进行判断, 如有分歧, 则协商一致。

VEGF、HIF-1 α 结果判定: VEGF 蛋白阳性表达为细胞浆显示棕黄色颗粒; HIF-1 α 蛋白阳性表达为在胞核和(或)胞质出现棕黄色颗粒。每张切片随机观察 5 个高倍视野($\times$ 200), 根据染色强度和阳性细胞比例

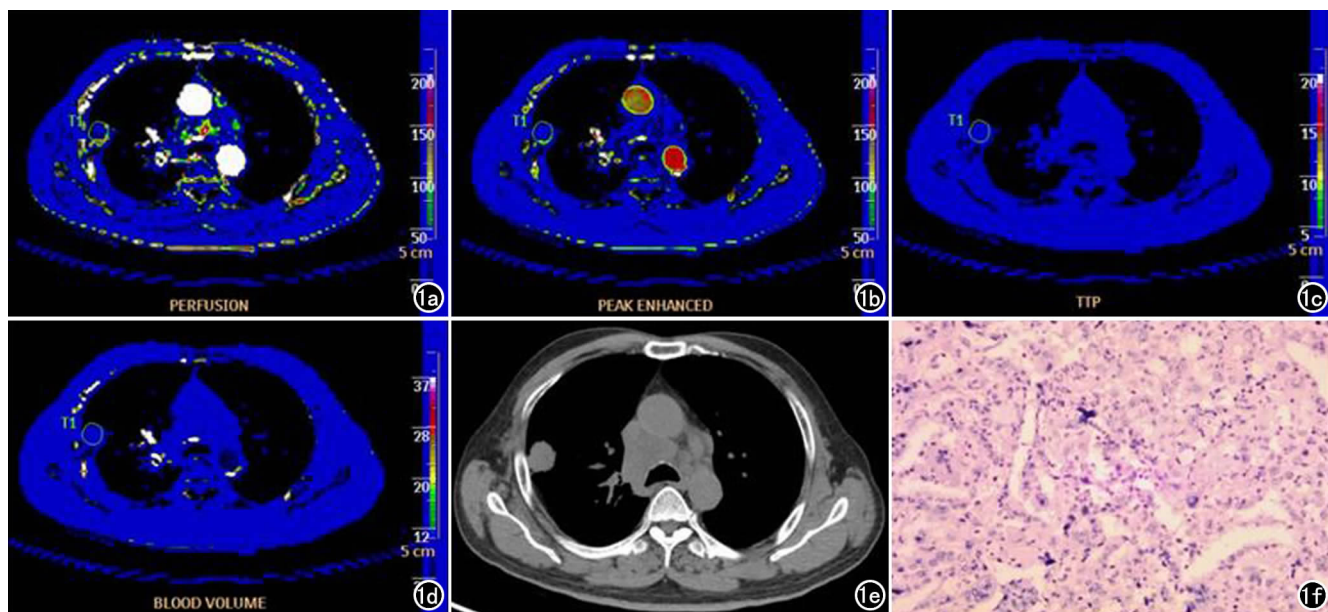


图1 男,58岁,右肺上叶后段腺癌。a) Perfusion 伪彩图,Perfusion 值为 $24.81 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 100\text{mL})$; b) PEI 伪彩图,PEI 值为 8.96 HU ; c) TTP 伪彩图,TTP 值为 10.36 s ; d) BV 伪彩图,BV 值为 $2.64 \text{ mL}/100\text{g}$; e) CT 平扫纵膈窗,显示右肺上叶后段结节,大小约 $2.7 \text{ cm} \times 2.4 \text{ cm}$,见短毛刺,邻近胸膜牵拉增厚; f) VEGF 染色图($\times 200$),VEGF 染色结果为(-)。

进行评分。染色强度:无着色为0分,浅黄色为1分,棕黄色为2分,棕褐色为3分。阳性细胞比例: $<25\%$ 为1分, $25\% \sim 49\%$ 为2分, $50\% \sim 75\%$ 为3分, $>75\%$ 为4分。两者得分相乘, $0 \sim 1$ 分为(-), $2 \sim 4$ 分

为(+), $5 \sim 8$ 分为(++), $9 \sim 12$ 分为(+++),见图2~5。

Ki-67 结果判定:Ki-67 蛋白阳性表达为胞核出现棕黄色颗粒,每张切片随机观察5个高倍视野($\times 200$),根据阳性细胞比例进行评分:(-),阳性细胞数

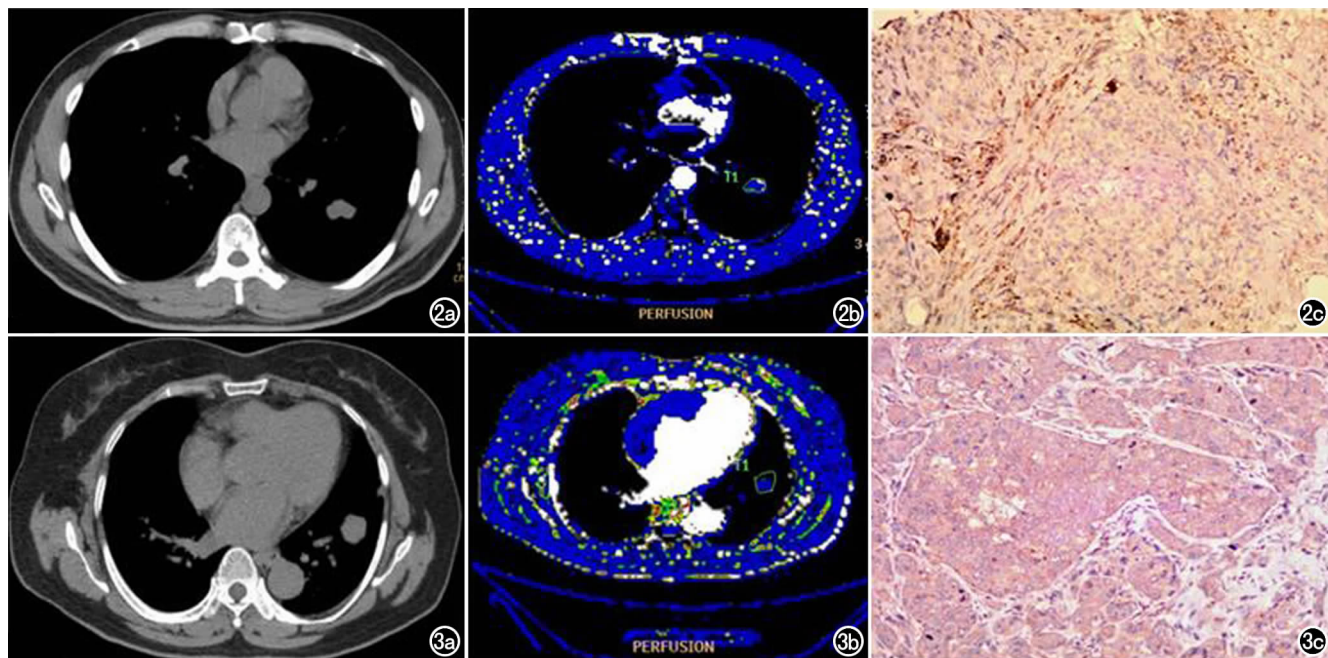


图2 男,54岁,左肺下叶背段腺癌。a) CT 平扫纵膈窗,显示左肺下叶背段分叶状结节,大小约 $2.2 \text{ cm} \times 1.1 \text{ cm}$; b) Perfusion 伪彩图,Perfusion 值为 $55.54 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 100\text{mL})$; c) VEGF 染色图($\times 200$),VEGF 染色结果为(+)。图3 女,56岁,左肺下叶前基底段腺癌。a) CT 平扫纵膈窗,显示左肺下叶前基底段略呈分叶状结节,大小约 $2.2 \text{ cm} \times 1.6 \text{ cm}$; b) Perfusion 伪彩图,Perfusion 值为 $68.83 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 100\text{mL})$; c) VEGF 染色图($\times 200$),VEGF 染色结果为(+++)。

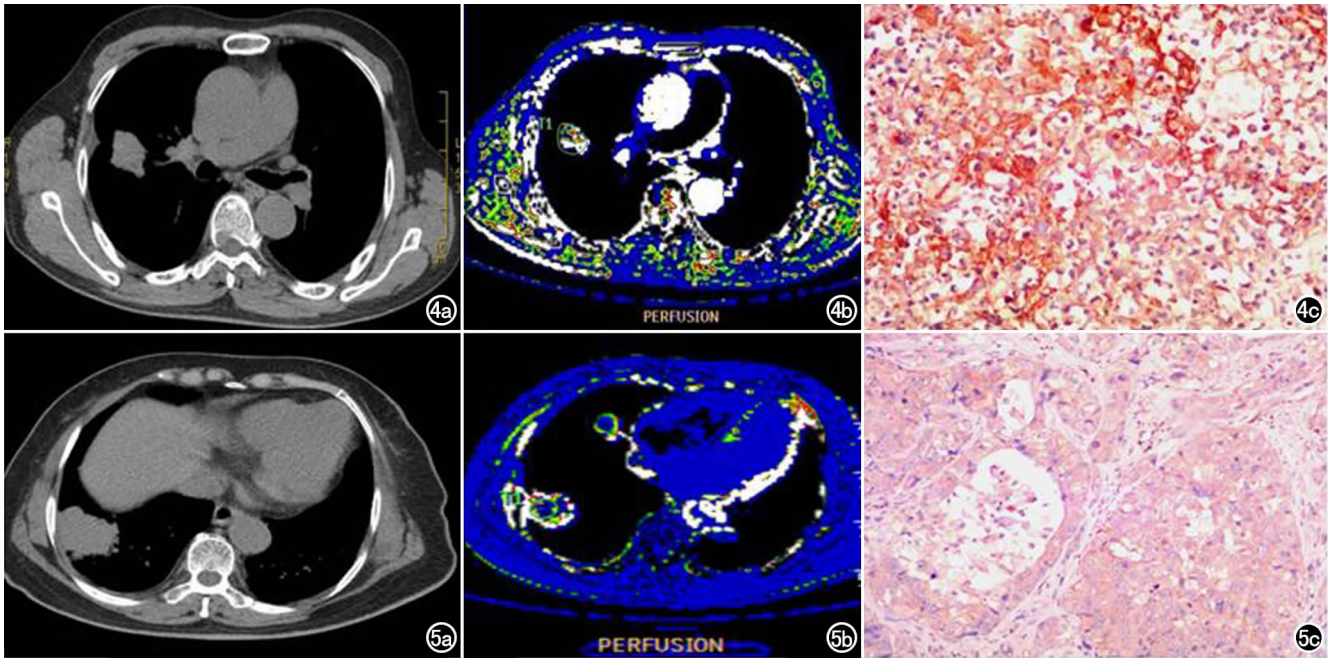


图 4 男,56 岁,右肺上叶后段腺癌。a) CT 平扫纵膈窗,显示右肺上叶后段形态不规则肿块影,大小约 3.3 cm×2.4 cm; b) Perfusion 伪彩图,Perfusion 值为 96.67 mL/(min · 100mL); c) VEGF 染色图(×200),VEGF 染色结果为(+++)。 图 5 女,77 岁,右肺下叶外基底段鳞癌。a) CT 平扫纵膈窗,显示右肺下叶外基底段不规则肿块,大小约 3.3 cm×4.7 cm; b) Perfusion 伪彩图,Perfusion 值为 72.55 mL/(min · 100mL); c) VEGF 染色图(×200),VEGF 染色结果为(++)。

<25% ; (+) ,阳性细胞数 25%~49% ; (++) ,阳性细胞数 50%~75% ; (+++) ,阳性细胞数>75%。

4. 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计分析软件。符合正态分布的计量资料用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。采用 Spearman 相关分析探讨灌注参数值与 VEGF、HIF-1 α 、Ki-67 表达的关系。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

1. 非小细胞肺癌 CT 灌注参数及免疫组化结果

24 例 NSCLC 中,Perfusion 平均值为 (65.51 ± 23.15)mL/(min · 100mL),BV 平均值为 (9.87 ± 9.55)mL/100g,PEI 平均值为 (25.54 ± 20.08) HU, TTP 平均值为 (11.91 ± 6.45)s。

VEGF:阴性(−)2 例,弱阳性(+)2 例,中度阳性

(++)8 例,强阳性(+++)12 例,总阳性率 91.67%。

HIF-1 α :阴性(−)12 例,弱阳性(+)11 例,中度阳性(+++)1 例,强阳性(+++)0 例,总阳性率 50%。

Ki-67:阴性(−)9 例,弱阳性(+)3 例,中度阳性(+++)8 例,强阳性(+++)4 例,总阳性率 62.5%。

2. 非小细胞肺癌 CT 灌注参数与 VEGF、HIF-1 α 、Ki-67 表达的相关性

Perfusion、BV 与 VEGF 表达呈正相关,且 Perfusion 与 VEGF 相关性较高($r = 0.698, P < 0.001$; $r = 0.474, P = 0.019$)。PEI、TTP 与 VEGF 的表达没有相关性(P 均 > 0.05)。

Perfusion 与 HIF-1 α 表达呈正相关($r = 0.446, P = 0.029$)。BV、PEI、TTP 与 HIF-1 α 的表达没有相关性(P 均 > 0.05)。

Perfusion、BV、PEI、TTP 与 Ki-67 的表达没有相关性(P 均 > 0.05 ,表 1)。

表 1 非小细胞肺癌 CT 灌注参数与 VEGF、HIF-1 α 、Ki-67 的相关分析

灌注参数	VEGF		HIF-1 α		Ki-67	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
Perfusion	0.698	<0.001*	0.446	0.029*	−0.379	0.068
BV	0.474	0.019*	0.185	0.387	0.242	0.255
PEI	0.326	0.120	0.247	0.244	−0.186	0.385
TTP	−0.293	0.165	−0.127	0.555	−0.376	0.070

注: * 为 $P < 0.05$

3. 肺腺癌 CT 灌注参数与 VEGF、HIF-1 α 、Ki-67 表达的相关性

肺腺癌中 Perfusion 与 VEGF 表达呈正相关($r=0.624, P=0.007$, 图 2~4), BV、PEI、TTP 与 VEGF 的表达没有相关性(P 均 >0.05)。肺腺癌 CTPI 参数与 HIF-1 α 、Ki-67 的表达均没有相关性(P 均 >0.05 , 表 2)。

4. 肺鳞癌 CTPI 参数与 VEGF、HIF-1 α 、Ki-67 表达的相关性

肺鳞癌中 Perfusion 与 VEGF 表达呈正相关($r=0.896, P=0.006$), BV、PEI、TTP 与 VEGF 的表达没有相关性(P 均 >0.05)。肺鳞癌 CTPI 参数与 HIF-1 α 、Ki-67 的表达均没有相关性(P 均 >0.05 , 表 3)。

讨 论

肺癌是最常见的癌症死亡原因, 每年有 1800 万人被诊断患有肺癌, 有 1600 万人因肺癌而死亡^[2]。临床上很多 NSCLC 患者发现时常为中晚期, 此时通过对患者进行基因检测, 根据结果采取靶向药物治疗是有效措施^[5], 近年来部分分子靶向药物治疗已在临床上得到广泛的应用, 如针对 EGFR 的吉非替尼, 针对 VEGF 的 PTK787 药物^[6]。分子靶向药物必须确定肿瘤细胞中存在过度表达才有效。通过探讨 CT 灌注扫描是否能无创性提供分子指标在肺癌中的表达情况, 可以为临床诊断、治疗提供个性化方案。

VEGF 是促进血管生成的最具特异性和关键性的调节因子之一, 在肿瘤血管形成过程中起着重要作用^[7], 而 CT 灌注可以无创性提供肿瘤组织中微循环内血流动力学变化的信息^[8]。本研究 24 例 NSCLC 证明 Perfusion、BV 与 NSCLC 组织中的 VEGF 表达呈正相关($r=0.698, 0.474$), 差异有统计学意义, 与

Ling 等^[9]学者研究相符。接着进一步对肺腺癌、鳞癌 CTPI 参数与 VEGF 表达进行相关性分析, 提示 Perfusion 与肺腺癌、鳞癌中 VEGF 表达呈正相关($r=0.624, 0.896$), BV 与腺癌、鳞癌中 VEGF 表达没有显著相关性。因此, 笔者认为 Perfusion 值更能反映腺癌、鳞癌中的血管新生情况, 在对肺腺癌、鳞癌患者进行抗血管分子靶向治疗过程中, 可能可以利用 Perfusion 值预测患者对分子靶向药物的敏感性, 指导后续治疗方案。

肿瘤细胞无限增殖导致氧消耗增加, 与周围正常组织相比, 大部分实体肿瘤内部都发生缺氧。缺氧情况下, HIF-1 α 表达增多, NSCLC 中肿瘤缺氧通常与预后不良相关^[10]。本研究显示, NSCLC 组织中 Perfusion 与 HIF-1 α 表达呈显著正相关, 余 CTPI 参数值与 HIF-1 α 表达没有相关性, 与刘琴等^[11]研究结果一致。肺癌组织细胞代谢旺盛, 存在供氧和耗氧之间的不平衡, 缺氧情况下, HIF-1 α 可转导至细胞核中, 与下游基因 VEGF 结合, 促进新生血管形成^[12], 使得肿瘤组织中的灌注量增加。然而, 肿瘤组织内缺氧面积过大, 氧气供应不足, 坏死面积增大, 肿瘤组织中的灌注量也会随之减少。本研究中, Perfusion 与 HIF-1 α 表达呈正相关, 猜测可能与 HIF-1 α 促血流量增加作用更为明显, 且本研究中入组的肺癌患者发生坏死比例较少有关。然而进一步的亚组分析中表明, 肺腺癌、鳞癌中 Perfusion 与 HIF-1 α 表达没有显著相关性。肿瘤组织中氧消耗增加, 促进灌注量增加以适应肿瘤缺氧微环境, 故 Perfusion 与 HIF-1 α 表达呈正相关, 但在腺癌、鳞癌中并无显著相关性, 可能与本研究中样本量过少、肿瘤组织的异质性有关。根据本研究结果, 笔者认为 Perfusion 值在一定程度上可提供肿瘤组织内的缺氧情况。

表 2 肺腺癌中 CT 灌注参数与 VEGF、HIF-1 α 、Ki-67 的相关分析

灌注参数	VEGF		HIF-1 α		Ki-67	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
Perfusion	0.624	0.007*	0.354	0.163	-0.344	0.177
BV	0.462	0.062	0.089	0.735	0.310	0.226
PEI	0.382	0.130	0.321	0.209	-0.238	0.357
TTP	-0.331	0.194	-0.251	0.330	-0.373	0.141

注: * 为 $P<0.05$

表 3 肺鳞癌中 CT 灌注参数与 VEGF、HIF-1 α 、Ki-67 的相关分析

灌注参数	VEGF		HIF-1 α		Ki-67	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
Perfusion	0.896	0.006*	0.722	0.067	-0.569	0.182
BV	0.418	0.350	0.433	0.332	0.330	0.469
PEI	0.418	0.350	0.144	0.758	-0.202	0.664
TTP	-0.040	0.932	0.433	0.332	-0.202	0.664

注: * 为 $P<0.05$

Ki-67 的表达与肿瘤细胞增殖和生长密切相关,其主要是在细胞增殖期表达,在静止期不存在,临床上常用其作为肿瘤增殖标记物^[13]。Ki-67 在肿瘤组织中的表达可用来评估肿瘤患者的预后并发挥一定的预测作用,已有研究显示通过显微注射抗体或使用反义寡核苷酸阻断 Ki-67 表达从而阻断肿瘤细胞增殖^[14],故 Ki-67 表达可能识别并预测对特定疗法产生反应的患者亚群,是一种潜在的肿瘤治疗靶点。本研究显示 NSSLC 中 Ki-67 表达与 Perfusion 值呈无显著相关性。肺癌中 Ki-67 与 CTPI 参数的相关性研究国内外鲜见报道,目前只找到如下两篇:Sauter 等^[15]发现肺癌中 Ki-67 与 BF 值的呈负相关($r = -0.127, P > 0.05$),与本研究结果一致。然而,国内刘佩等^[16]采用双入口灌注技术探讨灌注参数与 Ki-67 阳性表达率的相关性分析,得出 BF 与 Ki-67 阳性表达率呈正相关($r = 0.686, P < 0.01$)。Ki-67 表达越多,肿瘤细胞增殖速度越快,Perfusion 值表示单位时间内、组织质量的血流量,故肿瘤细胞增殖速度与 Perfusion 是否存在相关性,是呈正相关还是负相关仍需进一步探讨。

本研究局限性:一是总体样本量较少,且没有 HIF-1 α 表达强阳性的病例;二是未对 NSCLC 的分化程度与 CT 灌注参数的相关性进行进一步研究;三是 CT 灌注成像具有一定的辐射剂量。因此,在接下来的研究过程中,需增加更多的病例,进行更详细的指标分类完善研究,且关于 NSCLC 中 CT 低剂量灌注扫描的可行性亦值得进一步的探讨。

综上所述,CT 灌注参数可以评价肺癌中血管新生速度,且在对肺腺癌、鳞癌患者进行抗血管分子靶向治疗过程中,可以利用 CT 灌注扫描预测患者对分子靶向药物的敏感性,指导后续治疗方案。

参考文献:

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: A systematic analysis for the global burden of disease study 2017 [J]. Lancet, 2018, 392(10159): 1736-1788.
- [3] Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung

- cancer; Esmo clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. Ann Oncol, 2018, 29(4): 192-237.
- [4] Ma E, Ren A, Gao B, et al. Roi for outlining an entire tumor is a reliable approach for quantification of lung cancer tumor vascular parameters using CT perfusion [J]. Onco Targets Ther, 2016, 9(4): 2377-2384.
- [5] 李小雪, 蒲红, 尹芳艳, 等. 肺部结节的诊疗新进展 [J]. 放射学实践, 2019, 34(5): 578-582.
- [6] Hirsch FR, Scagliotti GV, Mulshine JL, et al. Lung cancer: current therapies and new targeted treatments [J]. Lancet, 2017, 389(10066): 299-311.
- [7] Farhat FS, Tfayli A, Fakhruddin N, et al. Expression, prognostic and predictive impact of VEGF and BFGF in non-small cell lung cancer [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2012, 84(2): 149-160.
- [8] 许定华, 揭广廉, 夏俊, 等. 肺结节或肿块 320 排动态容积 CT 双入口灌注成像与病理的对照 [J]. 放射学实践, 2017, 32(8): 839-842.
- [9] Ling SJ, Deng D, Mo Y, et al. Correlations between CT perfusion parameters and vascular endothelial growth factor expression and microvessel density in implanted VX2 lung tumors [J]. Cell Biochem Biophys, 2014, 70(1): 629-633.
- [10] Yang SL, Ren QG, Wen L, et al. Clinicopathological and prognostic significance of hypoxia-inducible factor-1 alpha in lung cancer: A systematic review with meta-analysis [J]. J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci, 2016, 36(3): 321-327.
- [11] 刘琴. 肺癌 CT 全瘤灌注与肿瘤血管生成因子的相关研究 [D]. 广州: 广州医科大学, 2014.
- [12] Masoud GN, Li W. HIF-1 α pathway: role, regulation and intervention for cancer therapy [J]. Acta Pharm Sin B, 2015, 5(5): 378-389.
- [13] Wei DM, Chen WJ, Meng RM, et al. Augmented expression of Ki-67 is correlated with clinicopathological characteristics and prognosis for lung cancer patients: An up-dated systematic review and meta-analysis with 108 studies and 14,732 patients [J]. Respir Res, 2018, 19(1): 150.
- [14] Li L T, Jiang G, Chen Q, et al. Ki-67 is a promising molecular target in the diagnosis of cancer (review) [J]. Mol Med Rep, 2015, 11(3): 1566-1572.
- [15] Sauter AW, Winterstein S, Spira D, et al. Multifunctional profiling of non-small cell lung cancer using ¹⁸F-FDG PET/CT and volume perfusion CT [J]. J Nucl Med, 2012, 53(4): 521-529.
- [16] 刘佩, 岳松伟, 高剑波等. 320 排 CT 双入口灌注参数与肺癌 Ki-67 表达率的相关性分析 [J]. 临床放射学杂志, 2017, 36(8): 1106-1109.

(收稿日期: 2020-05-18 修回日期: 2020-08-20)