

• 论著 • 二次研究 •

DCE-MRI 定量灌注参数鉴别直肠癌病理分级的 Meta 分析

杨心悦¹, 肖晓娟², 卢宝兰¹, 余深平¹

1. 中山大学附属第一医院放射科 (广州 510080)

2. 北京大学深圳医院放射科 (广东深圳 518036)

【摘要】 目的 系统评价动态对比增强磁共振成像 (DCE-MRI) 定量灌注参数 K_{trans} 、 K_{ep} 鉴别直肠癌病理分级的价值。方法 计算机检索 PubMed、EMbase、Web of Science、The Cochrane Library (2017 年 1 期)、CBM、CNKI、VIP 和 WanFang Data 数据库, 搜集 DCE-MRI 定量灌注参数 K_{trans} 、 K_{ep} 鉴别直肠癌病理分级的文献, 检索时限均为 1990 年到 2017 年 2 月 6 日。由两位评价者独立筛选文献、提取资料, 并采用 QUADAS-2 工具评价纳入研究的偏倚风险后, 采用 STATA 12.0 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 11 个研究, 共计 618 名研究对象。Meta 分析结果显示: 低分化组与中-高分化组间 K_{trans} 值存在统计学差异 [SMD=1.123, 95% CI (0.334, 1.911), $P=0.005$], 而两组间 K_{ep} 值则无统计学差异 [SMD=0.233, 95% CI (-0.173, 0.639), $P=0.260$]。结论 本研究结果显示, K_{trans} 可用于鉴别直肠癌病理分级, 而 K_{ep} 的临床应用价值尚需大样本原始研究进一步验证。

【关键词】 DCE-MRI; 定量灌注参数; K_{trans} ; K_{ep} ; 直肠癌; Meta 分析

Effectiveness of perfusion parameters of DCE-MRI in distinguishing different histological grades of rectal cancer: a systematic review and meta-analysis

YANG Xinyue¹, XIAO Xiaojuan², LU Baolan¹, YU Shenping¹

1. Department of Radiology, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou, 510080, P.R.China

2. Department of Radiology, Peking University Shengzhen Hospital, Shenzhen, 518036, Guangdong, P.R.China

Corresponding author: YU Shenping, Email: ethan_yu@sina.com

【Abstract】 Objective To systemically review studies using the perfusion parameters of dynamic contrast-enhanced MRI (DCE-MRI) to distinguish different histological grades of rectal cancer, and to analyses the differences of K_{trans} and K_{ep} between poorly differentiated grade and moderately-well differentiated grade, and to evaluate effectiveness of the parameters. **Methods** Databases such as PubMed, EMbase, Web of Science, The Cochrane Library (Issue 1, 2017), CBM, CNKI, WanFang Data and VIP were searched from 1990 to Feb 6th, 2017 to collect the articles according to the criteria. Two reviewers independently screened literature, extracted data and assessed the risk of bias of included studies and then meta-analysis was performed by using STATA 12.0 software. **Results** A total of 11 articles involving 618 patients were included. The results of meta-analysis demonstrated that there was significant difference of K_{trans} between poorly differentiated grade and moderately-well differentiated grade (SMD=1.123, 95% CI 0.334 to 1.911, $P=0.005$), but there was no significant difference of K_{ep} between these two groups (SMD=0.233, 95% CI -0.173 to 0.639, $P=0.260$). **Conclusion** The current meta-analysis shows that K_{trans} can be used to distinguish different histological grades of rectal cancer. The clinical application value of K_{ep} still needs large sample original researches to further verify.

【Key words】 DCE-MRI; Perfusion parameters; K_{trans} ; K_{ep} ; Rectal cancer; Meta-analysis

动态对比增强磁共振成像 (dynamic contrast-enhanced MRI, DCE-MRI) 作为一种无创性活体检查

技术, 近年来被广泛应用于大脑、乳腺、肝脏及前列腺等多部位病变的研究^[1-3], 其相关定量灌注参数如 K_{trans} (volume transfer constant, 容积转换常数)、 K_{ep} (rate constant, 速率常数), 因能反映相关部位血管通透性及血流信息, 故对肿瘤的术前评估具有重要

DOI: 10.7507/1672-2531.201608005

基金项目: 广东省科技计划项目 (编号: 2014A020212126)

通信作者: 余深平, Email: ethan_yu@sina.com

意义^[4]。直肠因解剖位置相对固定,受腹壁呼吸运动及肠道蠕动的影 响较轻,对直肠癌患者行高分辨率 MR 检查有助于评价其术前病理分级、分期及淋巴结转移情况^[5,6]。近年来,直肠癌 DCE-MRI 的价值受到越来越广泛的关注,部分研究^[7-17]将 DCE-MRI 定量灌注参数用于鉴别直肠癌病理分级,但各个研究的结果间尚存在一定争议,且既往研究报道的病例数较少。因此,DCE-MRI 定量灌注参数的准确性尚需探讨。本文对直肠癌不同病理分级的 DCE-MRI 定量灌注参数 K_{trans} 、 K_{ep} 进行定量 Meta 分析,以评价其鉴别低分化与中-高分化直肠癌的价值。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 采用 DCE-MRI 定量灌注参数鉴别原发性直肠癌病理分级的临床研究。

1.1.2 研究对象 未接受新辅助治疗的原发性直肠癌患者。

1.1.3 诊断方法 待评价实验采用定量灌注参数鉴别直肠癌病理分级(分级标准1:低分化、中分化、高分化;分级标准2:低分化、中-高分化;分级标准3:低分化、中-低分化、中分化、中-高分化)。诊断金标准为病理检查结果。

1.1.4 结局指标 不同病理分级组的患者数、相关定量灌注参数的均值及标准差。

1.1.5 排除标准 ①非中、英文文献;②动物实验;③无法提取诊断试验原始数据的文献,如缺乏原发性直肠癌不同病理分级的病例数、平均 K_{trans} 值及 K_{trans} 值的标准差、平均 K_{ep} 值及 K_{ep} 值的标准差等;④重复发表的文献。

1.2 文献检索

计算机检索 PubMed、EMbase、Web of Science、The Cochrane Library (2017 年 1 期)、CBM、CNKI、VIP 和 WanFang Data 数据库,搜集 DCE-MRI 定量灌注参数 K_{trans} 、 K_{ep} 鉴别直肠癌病理分级的文献,检索时限均为从 1990 年到 2017 年 2 月 6 日。英文检索词包括: DCE-MRI、PWI、rectal neoplasms、rectal cancer;中文检索词包括: DCE-MRI、动态对比增强 MR、PWI、灌注加权成像、直肠癌、直肠肿物等。所有检索策略均通过多次预检索确定,检索由 2 位研究者(杨心悦、肖晓娟)同时独立进行,如遇分歧则协商解决。为了尽量避免漏检文献,采用数据库检索与手工检索相结合的方法,对检索文献中的参考文献进行二次检索。以 PubMed 为例,其具体检索策略见框 1。

1.3 文献筛选与资料提取

由 2 位研究者(杨心悦、肖晓娟)独立阅读检索所获文献的题目和摘要,在去除重复文献和排除明显不符合纳入标准的文献后,阅读可能符合纳入标准的全文文献,以确定是否纳入。如遇分歧,则通过讨论或由第三位研究者(余深平)决定。提取资料主要包括:①一般信息:标题、作者姓名、发表年份;②研究特征:研究开始及结束的时间、研究对象总人数及性别比例、研究对象的平均年龄、研究国籍等;③MR 扫描相关信息:MR 机型、接收线圈类型、肠道准备情况、MR 扫描方案、对比剂类型、对比剂注射剂量及速度、生理盐水注射剂量、后处理软件类型等;④结局指标:不同病理分级类型患者数、平均 K_{trans} 值及 K_{trans} 值的标准差、平均 K_{ep} 值及 K_{ep} 值的标准差。

1.4 纳入研究的偏倚风险评价

由 2 名研究者(杨心悦、肖晓娟)独立采用 Cochrane 协作网推荐的 QUADAS-2 工具评价纳入诊断试验的方法学质量。如遇分歧,则交由第三位研究者(余深平)协助判断。包括病例选择、待评价试验、金标准、病例流程及进展情况 4 个领域,共 11 条评价条目。对每个条目做出“是”、“否”、“不清楚”的判断。

1.5 统计分析

首先,采用 Excel 进行数据合并,计算各研究低分化组及中-高分化组的合并患者数、合并 K_{trans} 值及合并 K_{trans} 值的标准差、合并 K_{ep} 值及合并 K_{ep} 值的标准差。若研究中病理分级为低分化、中分化、高分化,则将中、高分化组合并;若研究中病理分级为低分化、中-低分化、中分化、中-高分化,则将中-低分化组并入低分化组,将中分化组并入中-高分化组;若研究中给出 2 名医师各病理分级灌注测量值,则先将 2 名医师各组测量值合并,再计算

框 1 PubMed 检索策略

```
#1 "Rectal Neoplasms"[Mesh]
#2 rectal neoplasm OR rectal cancer OR rectal tumor OR
rectal carcinoma
#3 perfusion weighted imaging OR perfusion-weighted
imaging OR PWI OR dynamic contrast enhanced
MRI OR dynamic contrast-enhanced OR dynamic
contrast enhancement OR solitary dynamic contrast
enhanced sonography OR dceMRI OR dce-MRI
#4 (#1 OR #2) AND #3
```

该研究中-高分化组的相关合并值。合并值相关计算公式如下：

$$n_c = n_1 + n_2$$

$$mean_c = \frac{mean_1 \times n_1 + mean_2 \times n_2}{n_1 + n_2}$$

$$S_c = \sqrt{\frac{(n_1 - 1) \times S_1^2 + (n_2 - 1) \times S_2^2}{n_1 + n_2 - 2}}$$

上面各合并值的相关计算公式 n_c 为合并组患者数, n_1 为组 1 患者数, n_2 为组 2 患者数; $mean_c$ 为合并组均数, $mean_1$ 为组 1 均数, $mean_2$ 为组 2 均数; S_c 为合并组标准差, S_1 为组 1 均数, S_2 为组 2 均数。

其次, 采用带 Meta 分析模块的 STATA/SE 12.0 软件进行 Meta 分析^[18, 19]。异质性检验采用 χ^2 检验, 若纳入研究具有同质性 ($P > 0.1$ 或 $I^2 \leq 50\%$), 选择固定效应模型进行合并分析; 若纳入研究存在异质性 ($P \leq 0.1$ 或 $I^2 > 50\%$), 则选择随机效应模型进行合并分析, 分别计算不同病理分级组 K_{trans} 值及 K_{ep} 值合并后的标准化均数差 (SMD) 及其 95% CI。采用 Egger's 检验判断纳入研究之间是否存在发表偏倚, 以 $\alpha = 0.1$ 为检验水准。对纳入研究进行敏感性分

析: 将纳入研究逐一排除后, 对剩余的研究进行合并分析, 如结果变化不显著, 则说明纳入研究的稳定性好, 反之说明纳入研究稳定性欠佳。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检共获得相关文献 847 篇, 经逐层筛选后, 最终纳入 11 个研究。其中英文期刊文献 2 篇^[8, 17], 中文期刊文献 4 篇^[7, 12-14], 中文硕士学位论文 5 篇^[9-11, 15, 16]。文献检索及筛选流程见图 1。

2.2 纳入研究的基本特征

纳入研究的基本特征见表 1。

2.3 纳入研究的偏倚风险评价

纳入研究的偏倚风险评价结果见表 2。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 不同病理分级组定量灌注参数

纳入的 11 个研究均涉及 K_{trans} 值、 K_{ep} 值, 包括低分化腺癌 137 例, 中-高分化腺癌 481 例。分别以 K_{trans} 值、 K_{ep} 值对所纳入研究进行异质性检验, 发现纳入研究间均存在异质性 ($\chi^2_{K_{trans}} = 126.18$, $df_{K_{trans}} = 10$, $P_{K_{trans}} < 0.01$,

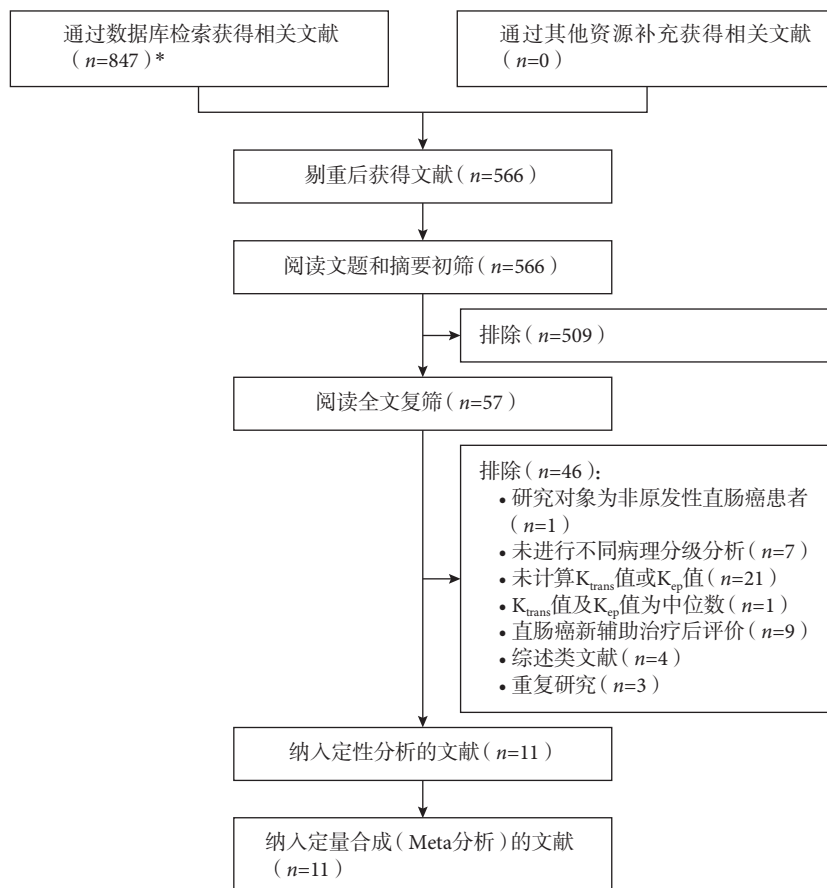


图 1 文献筛选流程及结果 *检索的数据库及检出文献数具体如下: PubMed (n=161)、EMbase (n=274)、Web of Science (n=200)、The Cochrane Library (n=14)、CBM (n=20)、CNKI (n=108)、WanFang Data (n=43)、VIP (n=27)

表 1 纳入研究的基本特征及相关合并参数

纳入研究	年龄 (岁)	总例数 (男/女)	两组例数 (L/MH)	磁共振机器类型	对比剂注射剂量及速率	生理盐水注射剂量	K _{trans} 后处理软件	K _{trans} 值 (L/MH)	K _{ep} 值 (L/MH)
张文文 2016 ^[7]	61 (27~79)	91 (57/34)	10/81	Siemens 3.0T	0.1 mmol/Kg, 3 ml/s	-	Tissue 4D	0.462±0.151/ 0.349±0.125	1.328±0.452/ 1.257±0.546
Yu 2017 ^[8]	-	63 (39/24)	35/28	Siemens 3.0T	0.1 mmol/Kg, 2.5 ml/s	-	Omnikinetics	0.478±0.239/ 0.338±0.170	1.491±0.518/ 1.438±0.358
岳倩 2016 ^[9]	60.2±12.4	94 (63/31)	10/84	Siemens 3.0T	0.2 ml/Kg, 3 ml/s	0.2 ml/Kg	Tissue 4D	0.372±0.088/ 0.229±0.066	0.583±0.167/ 0.547±0.230
方梦诗 2016 ^[10]	51.9 (31~79)	51 (31/20)	13/38	Siemens 3.0T	0.2 ml/Kg, 2 ml/s	20 ml	Tissue 4D	0.144±0.085/ 0.241±0.215	0.659±0.438/ 1.201±1.005
陈露方 2016 ^[11]	60.5±12.8	82 (50/32)	10/72	Siemens 3.0T	0.1 mmol/Kg, 3 ml/s	20 ml	Tissue 4D	0.41±0.06/ 0.272±0.086	0.64±0.14/ 0.644±0.246
朱丽娜 2016 ^[12]	31~82	56 (36/20)	14/42	Siemens 3.0T	-	-	Tissue 4D	0.365±0.021/ 0.191±0.023	0.637±0.006/ 0.508±0.066
沈浮 2016 ^[13]	57±9	40 (20/20)	13/27	Siemens 3.0T	0.2 mmol/Kg, 3 ml/s	20 ml	Tissue 4D	0.284±0.07/ 0.252±0.076	0.625±0.219/ 0.603±0.175
肖晓娟 2015 ^[14]	57.0±11.2	38 (22/16)	10/28	Siemens 3.0T	0.1 mmol/Kg, 3 ml/s	25 ml	Tissue 4D	0.33±0.13/ 0.45±0.36	0.90±0.68/ 0.79±0.38
谢宗源 2015 ^[15]	60.5±11.8	56 (36/20)	11/45	Siemens 3.0T	0.1 mmol/Kg, 3 ml/s	20 ml	Tissue 4D	0.33±0.07/ 0.253±0.065	0.76±0.21/ 0.67±0.26
李鹏 2014 ^[16]	56 (24~92)	21 (12/9)	6/15	Siemens 3.0T	0.1 ml/Kg, 2.5 ml/s	20 ml	Tissue 4D	7.442±4.82/ 6.087±3.707	45.810±25.341/ 39.022±20.512
Yao 2011 ^[17]	58.3±10.5	26 (10/16)	5/21	GE 1.5T	0.1 mmol/Kg, 3.5 ml/s	20 ml	Cine Tool	6.0524±2.061/ 7.126±3.972	40.436±8.40579/ 48.570±18.706

L: 低分化; MH: 中高分化; -: 未描述。

表 2 纳入研究的偏倚风险评价

纳入研究	病例选择			待评价试验		金标准		病例流程及进展情况			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
张文文 2016 ^[7]	是	是	是	不清楚	否	是	不清楚	是	是	是	是
Yu 2017 ^[8]	是	是	是	是	否	是	不清楚	是	是	是	是
岳倩 2016 ^[9]	是	是	是	是	否	是	不清楚	是	是	是	是
方梦诗 2016 ^[10]	是	是	是	是	否	是	不清楚	是	是	是	是
陈露方 2016 ^[11]	是	是	是	否	否	是	不清楚	是	是	是	是
朱丽娜 2016 ^[12]	是	是	是	不清楚	否	是	不清楚	是	是	是	是
沈浮 2016 ^[13]	是	是	是	是	否	是	不清楚	是	是	是	是
肖晓娟 2015 ^[14]	是	是	是	不清楚	否	是	不清楚	是	是	是	是
谢宗源 2015 ^[15]	是	是	是	是	否	是	不清楚	是	是	是	是
李鹏 2014 ^[16]	是	是	是	不清楚	否	是	不清楚	是	是	是	是
Yao 2011 ^[17]	是	是	是	不清楚	否	是	不清楚	是	是	是	是

1: 是否纳入了连续或随机的病例? 2: 是否避免了病例-对照类研究设计? 3: 研究是否避免了不恰当的排除? 4: 待评价试验的结果判读是否是在不知晓金标准试验结果的情况下进行的? 5: 若使用了阈值, 那么它是否是事先确定的? 6: 金标准是否可以正确地分目标疾病状态? 7: 金标准结果判读是否使用了盲法? 8: 待评价试验和金标准之间是否有恰当的时间间隔? 9: 所有患者是否只接受了一个金标准? 10: 所有患者是否接受的是同样的金标准? 11: 是否所有的病例都纳入了分析?

$I^2_{K_{trans}}=92.1\%$; $\chi^2_{K_{ep}}=38.01$, $df_{K_{ep}}=10$, $P_{K_{ep}}<0.01$, $I^2_{K_{ep}}=73.7\%$), 故均采用随机效应模型进行 Meta 分析。Meta 分析结果显示, 低分化组与中-高分化组间 K_{trans} 值差异有统计学意义 [SMD=1.123, 95% CI (0.334, 1.911), $P=0.005$] (图 2), 而两组间 K_{ep} 值差异无统计学意义 [SMD=0.233, 95% CI (-0.173, 0.639), $P=0.260$] (图 3)。

2.4.2 发表偏倚 分别以 K_{trans} 值、 K_{ep} 值对纳入研究进行 Egger's 检验, 结果显示纳入研究间无发表偏倚 ($P_{K_{trans}}=0.104$, $P_{K_{ep}}=0.749$)。

2.4.3 敏感性分析 分别对 K_{trans} 值、 K_{ep} 值进行敏感性分析, 将每个研究逐一排除后分析显示, K_{trans} 值、 K_{ep} 值各汇总 SMD 值均无明显改变, 说明研究合并后的结果稳定性好 (图 4、图 5)。

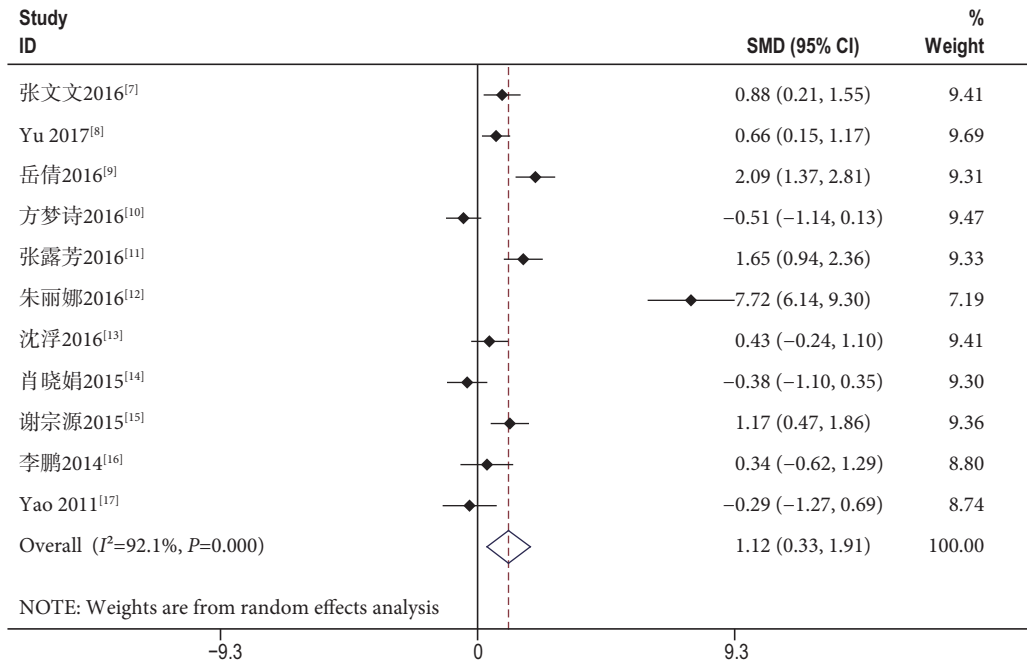


图2 直肠癌不同病理分级组 K_{trans} 值的 Meta 分析

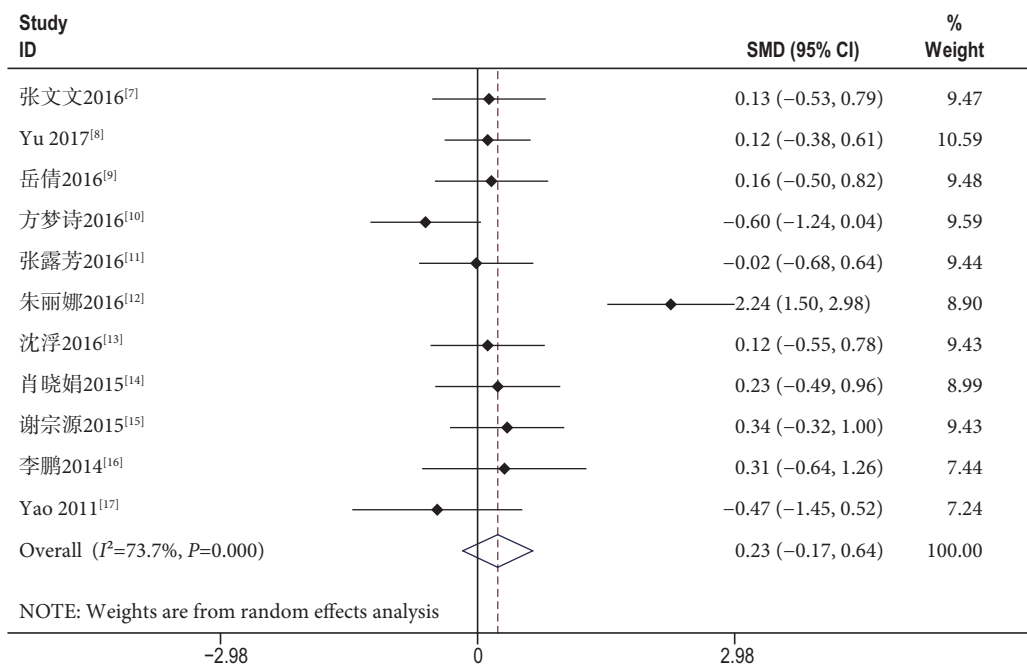


图3 直肠癌不同病理分级组 K_{sp} 值的 Meta 分析

3 讨论

直肠癌依据腺管形态学特征及腺样结构的多少分为高分化癌、中分化癌和低分化癌。95% 以上的肿瘤组织显示腺样结构者可定为高分化腺癌 (I 级), 50% ~ 95% 定为中分化腺癌 (II 级), 5% ~ 50% 定为低分化腺癌 (III 级), 5% 以下的定为未分化癌 (IV 级)^[20]。已有研究表明, 直肠癌的病

理分级作为判定预后的因素之一, 具有十分重要的临床意义^[21-23]。一般来说, 直肠癌的病理分级越高, 预后越差, 患者的生存率越低^[24], 且不同病理分级的直肠癌微血管情况存在一定差异。直肠癌的肠壁外侵袭、淋巴结转移、血行转移及新辅助治疗效果均与肿瘤的微血管情况密切相关^[25], 包括病变内微血管的分布情况及其功能。传统的肿瘤血管评价主要依赖于免疫组织化学标记物, 例如微血管密

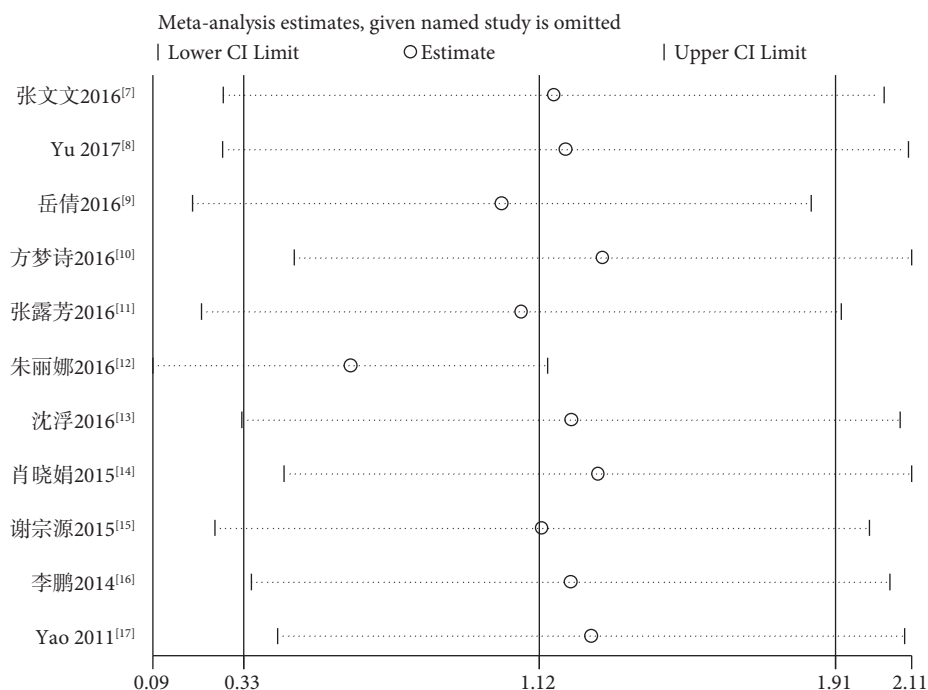


图4 直肠癌不同病理分级组 K_{trans} 值的敏感性分析

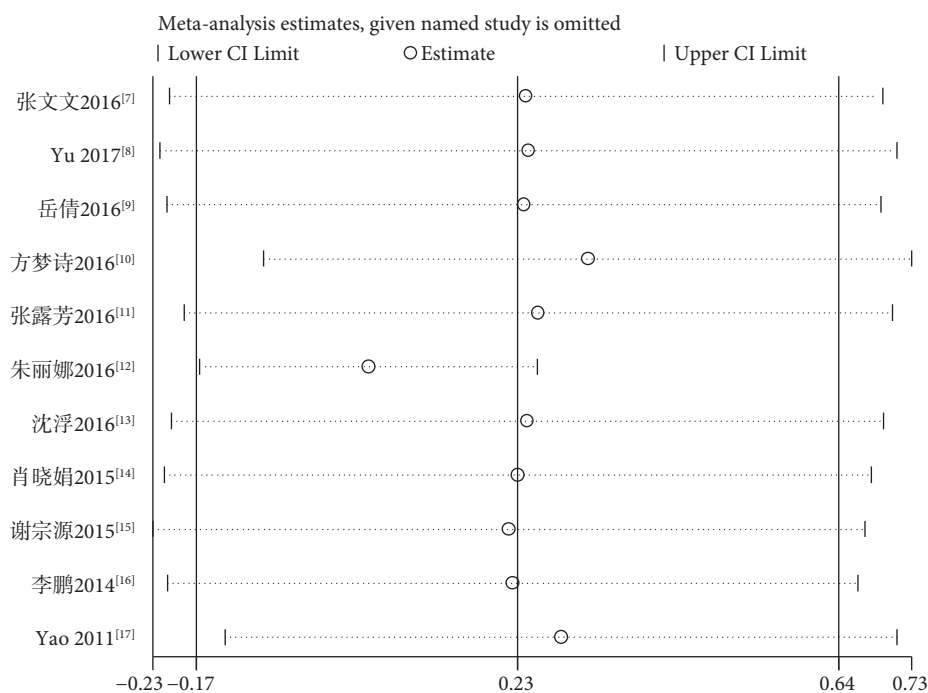


图5 直肠癌不同病理分级组 K_{sp} 值的敏感性分析

度 (microvessel density, MVD) 及血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF), 皆为有创性检查, 耗时且可重复性差^[26]。

近年来, DCE-MRI 及基于 TISSUE 4D 的灌注后处理技术兴起^[14], 其应用范围日渐广泛。DCE-MRI 评价肿瘤微血管的病理学基础主要基于肿瘤新生血管同正常组织血管存在明显差异, 其主要表

现为肿瘤新生血管结构异常及血管内皮细胞异常, 前者使新生血管形态扭曲、管壁扩张、易于交联, 后者使新生血管具有很高的通透性和脆性^[27]。这些因素将致使肿瘤微血管灌注量、血管通透性及血管渗透面积均有异于正常组织血管。Tofts 等^[28]于 1991 年首先提出了二室相关 (two-compartment) 模型, 并对相关参数进行了规范化命名, 包括细胞外

间隙 EES (extravascular extracellular space)、血浆与 EES 之间的对比剂容积转换常数 K_{trans} 、对比剂由 EES 回流入血浆的速率常数 K_{ep} 、单位体积的 EES 容量 V_e 。这些定量参数通过直接量化对比剂在血管与 EES 之间的交换速度及交换量,从而反映肿瘤局部微血管情况,包括血流灌注量、血管通透性及血管渗透面积等。部分研究探讨了直肠癌不同病理分级与 DCE-MRI 定量灌注参数间的关系,但研究的结论各异^[13,14]。

本次 Meta 综合分析已发表的相关文献,进一步探讨定量灌注参数 (K_{trans} 、 K_{ep}) 对于直肠癌低分化与中-高分化的鉴别价值。本 Meta 分析结果表明低分化与中-高分化直肠癌的 K_{trans} 值差异有统计学意义 ($P=0.005$), 而两组间 K_{ep} 值差异无统计学意义 ($P=0.260$), 即 K_{trans} 可用于鉴别直肠癌的病理分级, 而 K_{ep} 尚不可用于鉴别直肠癌的病理分级。

Goldis 等^[29]研究提出, 肿瘤局部 MVD 与肿瘤恶性程度呈正相关。Atkin 等^[30]提出, K_{trans} 作为反映肿瘤微血管情况的定量灌注指标, 综合评价了肿瘤局部血流量、微血管通透性及微血管渗透面积。Tofts 等^[28]提出, K_{trans} 在流速限制时主要反映毛细血管的通透性, 在渗透限制时主要反映血管的灌注量。由此可以推测, 恶性程度越高的直肠癌, 其局部新生血管越多, 灌注量越高, 血管渗透面积越大, 越容易引起血浆对比剂外渗, K_{trans} 值越大。本次 Meta 分析也显示低分化直肠癌的 K_{trans} 值较高分化直肠癌大, 这与 Kim 等^[31]应用 K_{trans} 评价直肠癌恶性程度的研究结论一致。故 K_{trans} 在鉴别直肠癌病理分级方面具有一定的应用价值。

虽然 Yeo 等^[32]报道, K_{trans} 的个体差异较大, 而 K_{ep} 较 K_{trans} 能更加准确地反应肿瘤局部微血管环境及毛细血管通透性; 但 Tofts 等^[17]提出, $K_{ep}=K_{trans}/V_e$, K_{ep} 定量值受 K_{trans} 及 V_e 的影响, 其个体差异仍无法完全避免, 其稳定性仍有待进一步研究探讨。本次 Meta 分析结果也显示不同病理分级的直肠癌 K_{ep} 值差异无统计学意义, 故 K_{ep} 评价肿瘤局部微血管个体差异的价值尚需进一步研究探讨。

目前, DCE-MRI 及基于 TISSUE 4D 的灌注后处理技术尚处于发展阶段, 后处理软件在研发及应用过程中逐步趋于完善。本次 Meta 分析纳入的研究中, 9 个研究^[7,9-16]应用 Siemens Tissue 4D 进行灌注后处理, 2 个研究^[8,17]则应用其他灌注后处理软件; 但应用 Siemens Tissue 4D 进行灌注后处理的个别研究得到的肿瘤定量灌注参数间存在较大差异^[14,16], 其对于 Meta 分析合并结果的影响尚需讨

论。其次, 关于手动勾画感兴趣区 (region of interest, ROI), 本 Meta 分析纳入研究之间采取的方法不尽相同, 这种人为因素可能对肿瘤定量灌注参数存在一定影响。再次, 纳入研究间 DCE-MRI 扫描方案、对比剂注射剂量及注射速度、生理盐水注射剂量均存在一定差异, 上述参数对于定量灌注参数的影响尚需进一步研究。

本 Meta 分析的不足: ① 虽纳入了 2 篇英文文献和 9 篇中文文献, 但实施研究的单位均属中国, 缺乏国外相关研究; ② 纳入研究的样本量过少, 可能缺乏足够的代表性。

综上所述, K_{trans} 可用于鉴别直肠癌病理分级, 而 K_{ep} 的临床应用价值尚需大样本原始研究进一步验证。

参考文献

- Hylton N. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging as an imaging biomarker. *J Clin Oncol*, 2006, 24(20): 3293-3298.
- Verma S, Turkbey B, Muradyan N, et al. Overview of Dynamic Contrast-Enhanced MRI in Prostate Cancer Diagnosis and Management. *AJR Am J Roentgenol*, 2012, 198(6): 1277-1288.
- de Vries A, Griebel J, Kremser C, et al. Monitoring of Tumor Microcirculation during Fractionated Radiation Therapy in Patients with Rectal Carcinoma: Preliminary Results and Implications for Therapy. *Radiology*, 2000, 217(2): 385-391.
- Beaumont C, Pandey T, Gaines Fricke R, et al. MR Evaluation of Rectal Cancer: Current Concepts. *Curr Probl Diagn Radiol*, 2013, 42(3): 99-112.
- Kaur H, Choi H, You YN, et al. MR Imaging for Preoperative Evaluation of Primary Rectal Cancer: Practical Considerations. *Radiographics*, 2012, 32(2): 389-409.
- Nougaret S, Reinhold C, Mikhael HW, et al. The Use of MR Imaging in Treatment Planning for Patients with Rectal Carcinoma: Have You Checked the "DISTANCE"? *Radiology*, 2013, 268(2): 330-344.
- 张文文, 黄刚, 周星, 等. DCE-MRI 定量参数与直肠癌病理分期及分级的相关性研究. *临床放射学杂志*, 2016, 35(7): 1058-1061.
- Yu J, Xu Q, Huang DY, et al. Prognostic aspects of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in synchronous distant metastatic rectal cancer. *Eur Radiol*, 2017, 27(5): 1840-1847.
- 岳倩. 直肠癌动态增强 MRI 定量参数与 Ki67、HER-2 的相关性研究. 兰州: 兰州大学, 2016.
- 方梦诗. 基于 MR 多模态扫描技术的直肠癌分期/分级的前瞻性研究. 安徽: 蚌埠医学院, 2016.
- 陈露方. ADC 值和 DCE-MRI 定量参数值对直肠癌临床病理的相关性研究. 兰州: 兰州大学, 2016.
- 朱丽娜, 张曦, 颜社平, 等. 3.0T 动态对比增强磁共振与直肠癌组织分化程度关系的探讨. *现代医用影像学*, 2016, 25(2): 292-294.
- 沈浮, 陆建平, 陈录广, 等. 动态增强磁共振成像在直肠癌术前分化程度评估中的应用价值. *临床放射学杂志*, 2016, 35(1): 96-100.
- 肖晓娟, 卢宝兰, 杨心悦, 等. 定量磁共振灌注成像用于评价直肠癌的血管灌注及通透性. *中国病理生理杂志*, 2015, 17(12):

- 2164-2168.
- 15 谢宗源. 直肠癌 DCE-MRI 参数与病理特征的相关性研究. 宁夏: 宁夏医科大学, 2015.
- 16 李鹏. 直肠恶性肿瘤 CT 和 MRI 灌注成像研究. 天津: 天津医科大学, 2014.
- 17 Yao WW, Zhang H, Ding B, *et al.* Rectal cancer: 3D dynamic contrast-enhanced MRI; correlation with microvascular density and clinicopathological features. *Radiol Med*, 2011, 116(3): 366-374.
- 18 文进, 李幼平. Meta 分析中效应尺度指标的选择. *中国循证医学杂志*, 2007, 7(8): 606-613.
- 19 王丹, 翟俊霞, 牟振云, 等. Meta 分析中的异质性及其处理方法. *中国循证医学杂志*, 2009, 9(10): 1115-1118.
- 20 万德森. 结直肠癌临床病理学. 见: 万德森, 郑树, 主编. 结直肠癌. 第一版. 北京大学医学出版社, 北京: 2008.
- 21 Mehrkhani F, Nasiri S, Donboli K, *et al.* Prognostic factors in survival of colorectal cancer patients after surgery. *Colorectal Dis*, 2009, 11(2): 157-161.
- 22 刘彦龙, 赵发林, 王锡山. 2414 例直肠癌患者的临床病理特征及预后分析. *中华胃肠外科杂志*, 2010, 13(12): 913-916.
- 23 陈创奇, 方乐堃, 马晋平, 等. 结直肠癌 2042 例临床病理特点及预后回归分析. *中华医学杂志*, 2010, 90(26): 1804-1807.
- 24 方伟岗, 贺慧颖. 肿瘤. 见: 孙保存 主编. 病理学. 北京大学医学出版社, 北京: 2009.
- 25 Choi HJ, Hyun MS, Jung GJ, *et al.* Tumor angiogenesis as a prognostic predictor in colorectal carcinoma with special reference to mode of metastasis and recurrence. *Oncology*, 1998, 55(6): 575-581.
- 26 Kim YE, Lim JS, Choi J, *et al.* Perfusion parameters of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in patients with rectal cancer: Correlation with microvascular density and vascular endothelial growth factor expression. *Korean J of Radiol*, 2013, 14(6): 878-885.
- 27 Jain RK. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science*, 2005, 307(5706): 58-62.
- 28 Tofts PS, Brix G, Buckley DL, *et al.* Estimating Kinetic Parameters From Dynamic Contrast-Enhanced T1-Weighted MRI of a Diffusible Tracer: Standardized Quantities and Symbols. *J Magn Reson Imaging*, 1999, 10(3): 223-232.
- 29 Goldis DS, Sferdian MF, Tarta C, *et al.* Comparative analysis of microvessel density quantified through the immunohistochemistry expression of CD34 and CD105 in rectal cancer. *Rom J Morphol Embryol*, 2015, 56(2): 419-424.
- 30 Atkin G, Taylor NJ, Daley FM, *et al.* Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging is a poor measure of rectal cancer angiogenesis?. *Br J Surg*, 2006, 93(8): 992-1000.
- 31 Kim DJ, Kim JH, Lim JS, *et al.* Restaging of Rectal Cancer with MR Imaging after Concurrent Chemotherapy and Radiation Therapy. *Radiographics*, 2010, 30(2): 503-516.
- 32 Yeo D, Oh SN, Jung C, *et al.* Correlation of dynamic contrast-enhanced MRI perfusion parameters with angiogenesis and biologic aggressiveness of rectal cancer: Preliminary results. *J Magn Reson Imaging*, 2015, 41(2): 474-480.

收稿日期: 2016-08-03 修回日期: 2017-02-17

本文编辑: 蔡羽嘉