

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.12.002

非小细胞肺癌磁共振扩散加权成像表观扩散系数、 肿瘤标记物及 Ki-67 表达的相关性研究

高翔¹, 李朋¹, 侯亚文¹, 林赞¹, 李升阳¹, 李楠^{2△}

1. 陕西省核工业 215 医院检验科, 陕西咸阳 712000, 2. 西电集团医院检验科, 陕西西安 710077

摘要:目的 探讨非小细胞肺癌(NSCLC)磁共振扩散加权成像(DWI)表观扩散系数(ADC)与肿瘤标记物及 Ki-67 表达的相关性。**方法** 选取 2018 年 8 月至 2019 年 6 月就诊于陕西省核工业 215 医院肿瘤科的 NSCLC 患者 37 例,均使用 3.0 T 磁共振扫描仪行 DWI($b=50, 800 \text{ s/mm}^2$)检查。由 2 名有经验的放射科医生测量 ADC,每个病灶测量 3 次,取平均值。使用组内相关系数(ICC)计算 2 名医生测量结果的一致性。使用电化学发光法在治疗前对所有患者行血清肿瘤标记物[包括糖类抗原(CEA)、鳞状细胞癌抗原(SCC)及细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)]检测。所有患者均通过外科手术或 CT 引导下穿刺活检或支气管镜检查获得病理结果,进而使用 Spearman 相关计算 ADC 与血清肿瘤标记物(CEA、SCC 及 CYFRA21-1)水平、Ki-67 表达水平间的相关性。**结果** 腺癌与鳞癌各项参数中,仅 SCC 在腺癌与鳞癌组差异有统计学意义($P=0.003$),其余各项参数差异均无统计学意义($P>0.05$)。Ki-67 与 CYFRA21-1 呈正相关($r=0.359, P=0.029$),ADC 与 SCC 呈负相关趋势($r=-0.307, P=0.065$),ADC 与 Ki-67 无显著相关性($r=-0.089, P=0.599$)。**结论** 肿瘤标记物 CYFRA21-1 对预测 NSCLC Ki-67 表达水平有一定价值,有助于术前无创地评估肿瘤细胞的异常增殖状态;SCC 可在一定程度上用来预测肿瘤组织的 ADC,对判断肿瘤组织的恶性程度有潜在价值。

关键词: 非小细胞肺癌; 磁共振扩散加权成像; 表观扩散系数; 肿瘤标记物; Ki-67

中图法分类号:R446.19;R445.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)12-1636-05

Correlation between apparent diffusion coefficient of magnetic resonance diffusion weighted imaging, serum tumor markers and Ki-67 expression in non-small cell lung carcinoma

GAO Xiang¹, LI Peng¹, HOU Yawen¹, LIN Zan¹, LI Shengyang¹, LI Nan^{2△}

1. Department of Clinical Laboratory, Nuclear Industry 215 Hospital of Shaanxi Province, Xianyang, Shaanxi 712000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Xidian Group Hospital, Xi'an, Shaanxi 710077, China

Abstract: Objective To investigate the correlation between apparent diffusion coefficient (ADC) of magnetic resonance diffusion weighted imaging (DWI), tumor markers and Ki-67 expression in non-small cell lung carcinoma (NSCLC). **Methods** Thirty-seven NSCLC patients admitted to the oncology department of Nuclear Industry 215 Hospital of Shaanxi Province from August 2018 to June 2019 were selected, and all of them underwent DWI ($b=50, 800 \text{ s/mm}^2$) examination using a 3.0 T magnetic resonance scanner. The ADC were measured by two experienced radiologists, the average values were acquired by three times measurement for each lesion. The intraclass correlation coefficient (ICC) was used to calculate the consistency of the ADC value measured by the two radiologists. Serum tumor markers including carcinoembryonic antigen (CEA), squamous cell carcinoma associated antigen (SCC) and cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1) were detected in all patients before treatment by electrochemiluminescence. Pathological results were obtained by surgical or CT-guided puncture biopsy or bronchoscopy in all patients. Spearman correlation was used to calculate the correlation between ADC, serum tumor markers (CEA, SCC and CYFRA21-1) and Ki-67. **Results** Among the parameters of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma, only SCC had statistical difference between the two group ($P=0.003$), and there was no statistical difference between the other parameters ($P>0.05$). Ki-67 was positively correlated with CYFRA21-1 ($r=0.359, P=0.029$). There was a negative correlation trend between ADC and SCC ($r=-0.307, P=0.065$). There was no significant correlation between ADC and Ki-67 ($r=-0.089, P=0.599$). **Conclusion** The tumor marker CYFRA21-1 is of certain value in predicting the expression level of Ki-67 in NSCLC and in assessment of the abnormal proliferation of tumor cells non-invasively

before operation. To a certain extent, SCC expression level can be used to predict the ADC of tumor tissue, which has potential value in evaluating the malignant degree of tumor tissue.

Key words: non-small cell lung carcinoma; magnetic resonance diffusion weighted imaging; apparent diffusion coefficient; tumor markers; Ki-67

在全球,肺癌发病率及病死率居恶性肿瘤之首^[1]。其中,非小细胞肺癌(NSCLC)占85%~87%^[2]。对肺癌肿瘤细胞增殖状态的有效检测可以用来反映肿瘤的预后。Ki-67是一种核抗原,与肿瘤细胞增殖密切相关,它是NSCLC有效的生物标记物,其表达高低与预后密切相关,可用来反映肿瘤细胞的增殖活性^[3]。但免疫组织化学法检测Ki-67需要病理标本,为有创检查,部分患者难以配合,因此无法了解肿瘤组织的增殖状况。扩散加权成像(DWI)能无创地评估肿瘤内部的功能信息,表现扩散系数(ADC)由DWI序列计算得出。有文献表明,DWI的ADC可以用来评价肿瘤的病理分级^[4]。

血清肿瘤标记物检测为无创检查,对肺癌的诊断有辅助作用^[5],包括神经元特异性烯醇化酶(NSE)、糖类抗原(CEA)、鳞状细胞癌抗原(SCC)、胃泌素释放肽前体(proGRP)及细胞角蛋白19片段(CY-FRA21-1)。其中SCC诊断鳞癌特异性强^[6],CY-FRA21-1在鳞癌患者血清中高于其他类型肺癌^[7];而NSE及proGRP为小细胞肺癌较特异的肿瘤标记物^[8],故本研究不纳入。

本研究通过回顾性分析NSCLC患者的影像学表现、肿瘤标记物水平及Ki-67(免疫组织化学)的表达情况,分析三者间的相关关系,旨在使用术前影像学

手段及肿瘤标记物来预测肿瘤细胞增殖状况,为NSCLC的分化程度提供影像及生化依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年8月至2019年6月就诊于陕西省核工业215医院(以下简称该院)肿瘤科的NSCLC患者37例。入选的37例患者中男25例,女12例;年龄37~81岁;所有患者通过外科手术或CT引导下穿刺活检或支气管镜检查获得病理结果;腺癌27例,鳞癌8例,腺鳞癌2例。本研究经该院伦理委员会批准,且所有受试者均自愿签署知情同意书。

1.2 磁共振检查及图像分析 37例患者均在治疗前使用MAGNETOM skyra 3.0 T磁共振扫描仪(Siemens Health Care, Germany)及18通道体线圈行磁共振扫描;患者取仰卧位,扫描序列包括轴位T1加权成像(T1WI)、T2加权成像(T2WI)及DWI序列,均为轴位扫描,DWI为自由呼吸状态扫描。具体扫描参数见表1。使用Siemens后处理工作站syngo.via测量病灶ADC;由2名从事体部磁共振成像工作5年以上的放射科医生采用双盲法进行图像ADC测量,取3次测量的平均值;感兴趣区选DWI病灶信号强度最高的层面及其上、下2层共3个层面。见表1。

表 1 磁共振序列扫描参数

序列	TR (ms)	TE (ms)	FOV(mm×mm)	矩阵	层厚(mm)	层间距(mm)	层数	扫描时间	NEX	反转角度(°)
DWI	7 100.00	58.00	400×400	400×320	5.0	1.0	45	2 min 43 s	1 和 4	5
T1WI	2.79	1.39	380×380	320×320	1.2	0.3	208	5 min 30 s	1	50
T2WI	2 200.00	89.00	380×380	320×320	4.0	0.8	40	2 min 55 s	1	103

注:TR为重复时间,TE为回波时间,FOV为视野,NEX为激励次数,NEX=1(b=50 s/mm²),NEX=4(b=800 s/mm²)。

1.3 方法 采用罗氏专用促凝真空采血管(力因精准医疗产品有限公司)采集所有患者的空腹静脉血标本,于1 h内以3 500 r/min的转速离心10 min,分离血清后置-20℃保存,标本复融后需在2 h内完成检测。CEA、CYFRA21-1及SCC检测采用ROCHE cobas E602全自动电化学发光仪(罗氏公司)及原配套试剂盒(电化学发光法)进行检测。以CEA>5 ng/mL,SCC>1.5 ng/mL,CYFRA21-1>2.1 ng/mL为阳性。

1.4 病理分析及临床相关资料 所有标本经石蜡包埋、切片、常规苏木精-伊红染色(HE)及免疫组化染色,由该院病理科高年资医师诊断得出病理结果。

Ki-67检验采用国际标准的免疫组化二步法,以细胞核染成棕黄色或褐色为阳性,并在低倍至高倍镜下观察、计数,记录染色阳性的肿瘤细胞百分比(%)。

1.5 统计学处理 采用SPSS24.0软件进行统计分析。首先使用组内相关系数(ICC)计算2名医师测量ADC的一致性(ICC=1表示完全一致,ICC=0表示不一致,ICC>0.75表示有非常高的一致性)。采用Shapiro-Wilk法对ADC、SCC、CEA及CYFRA21-1行正态性检验,符合正态分布者使用独立样本t检验比较腺癌与鳞癌间各项参数是否存在差异;不符合正态分布者及Ki-67使用非参数检验(Mann-Whitney U检验)比较腺癌与鳞癌间各项参数是否存在差异。最

后使用 Spearman 相关分析 ADC 与血清肿瘤标记物 (CEA、SCC 及 CYFRA21-1) 水平与 Ki-67 表达间的相关性。符合正态分布数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 偏态分布数据用 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

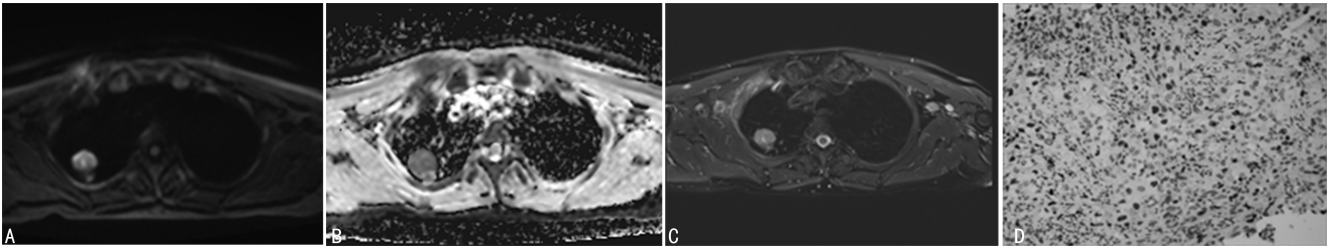
2 结 果

37 例 NSCLC 患者病灶平均长径为 (5.27 ± 3.09) cm。2 名放射科医生测量 ADC 的 ICC = 0.841, 2 名放射科医生对各参数的测量一致性均较

高。肺腺癌与鳞癌 ADC、Ki-67 及各肿瘤标记物水平见表 2。腺癌与鳞癌各项参数中, 仅 SCC 值在腺癌与鳞癌中的差异有统计学意义 ($P = 0.003$), 其余各项参数差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。1 例肺腺癌患者磁共振成像图见图 1, 1 例鳞癌患者磁共振成像图见图 2。NSCLC 病灶 Ki-67 与 CYFRA21-1 间相关关系散点图见图 3。Ki-67 与 CYFRA21-1 呈正相关 ($r = 0.359, P = 0.029$), ADC 与 SCC 呈负相关 ($r = -0.307, P = 0.065$), ADC 与 Ki-67 无显著相关性。

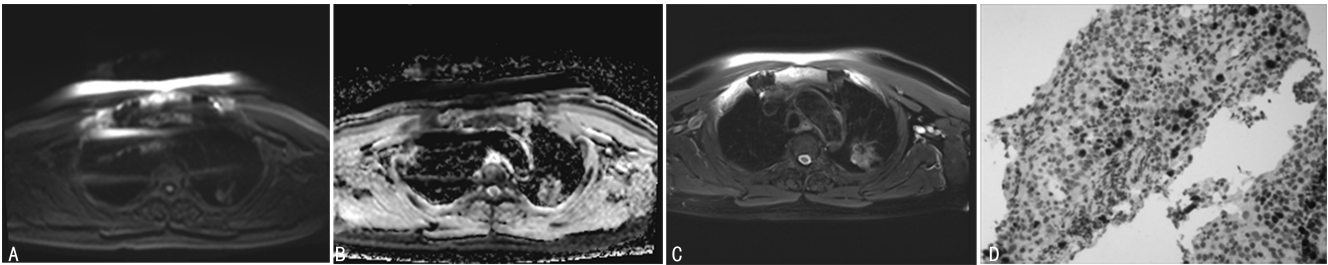
表 2 肺腺癌及鳞癌 ADC、Ki-67、CEA、SCC 及 CYFRA21-1 值

分组	<i>n</i>	Ki-67 [<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ ~ <i>P</i> ₇₅), %]	ADC ($\bar{x} \pm s, \times 10^{-6}$ mm ² /s)	CEA [<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ ~ <i>P</i> ₇₅), ng/mL]	SCC [<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ ~ <i>P</i> ₇₅), ng/mL]	CYFRA21-1 [<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ ~ <i>P</i> ₇₅), ng/mL]
腺癌	27	40(30~40)	1 132.2±291.4	4.0(2.2~16.6)	0.5(0.4~1.0)	3.2(2.1~8.5)
鳞癌	8	40(23~50)	1 108.3±218.5	3.6(2.2~7.8)	2.2(1.1~7.4)	6.9(2.2~59.3)



注: A 为轴位 T2WI, 可见右肺上叶稍高信号结节, 病灶大小约 2.9 cm×2.4 cm; B 为 DWI(*b*=800 s/mm²), 右肺上叶尖段结节呈稍高信号; C 为 ADC(*b*=50、800 s/mm²), 可见病灶为低信号, ADC 约 768×10^{-6} mm²/s; D 为 Ki-67 免疫组织化学检测结果, 其阳性率约 30%。

图 1 实体型低分化腺癌磁共振成像图



注: A 为轴位 T2WI, 可见左肺上叶稍高信号结节, 病灶大小约 3.6 cm×2.6 cm; B 为 DWI(*b*=800 s/mm²), 左肺上叶结节呈稍高信号; C 为 ADC(*b*=50、800 s/mm²), 可见病灶为低信号, ADC 约 795×10^{-6} mm²/s; D 为 Ki-67 免疫组织化学检测结果, 其阳性率约 20%。

图 2 非角化型鳞癌磁共振成像图

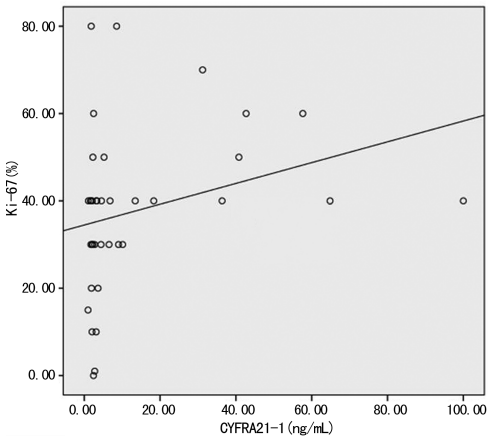


图 3 Ki-67 与 CYFRA21-1 间相关关系散点图

3 讨 论

3.1 Ki-67 与肿瘤标记物呈正相关的可能原因分析 血清肿瘤标记物是肿瘤组织产生的反映肿瘤特性的化学物质, 是诊断肺癌的辅助方法。ADC 由 MR-DWI 序列计算得出, 可用来反映肿瘤组织的病理分级^[4]。Ki-67 是位于细胞核内的单克隆抗体, 可能与细胞的有丝分裂及细胞周期有关, 可用来反映肿瘤细胞的增殖状况。有研究表明, Ki-67 在 NSCLC 组织的阳性表达率显著高于正常组织, 其表达高低与 NSCLC 的预后密切相关, 可用来反映肿瘤细胞的增殖活性; 随着 NSCLC Ki-67 表达升高, 肿瘤细胞增殖更活跃、分化程度更低, 预后更差, 生存率更低^[9-11]。

有文献表明, CYFRA21-1 在鳞癌患者血清中高于其他类型肺癌^[7]。本研究发现, Ki-67 与血清 CYFRA21-1 水平呈正相关, 随着肺癌患者血清 CYFRA21-1 升高, Ki-67 表达升高, 提示有望在临床上使用肿瘤标记物来早期预测肺癌患者肿瘤细胞的增殖活性。

SCC 作为鳞癌抗原, 在鳞癌患者血清中水平较高, 对鳞癌的诊断有较高的特异性。本研究中, SCC 可用来鉴别腺癌与鳞癌, 与既往文献报道一致^[6]。谭理连等^[12]发现, 周围型肺癌的 Ki-67 表达与血清 SCC 水平无明显相关性, 与本研究结果一致。

既往文献发现, 肺癌 Ki-67 阳性率与血清 CEA 水平呈正相关关系^[13]。本研究中鳞癌与腺癌 CEA 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 血清 CEA 水平与 Ki-67、ADC 间无显著相关性, 与既往文献报道不同, 可能是因为样本量太小。

3.2 ADC 与 SCC 有呈负相关趋势的可能原因分析

本研究发现, ADC 与 SCC 有呈负相关关系的趋势。研究表明, 恶性肿瘤细胞密度较大, 扩散受限更明显, 故肺癌 ADC 低于良性肺肿块及肺不张组织^[14-16]。另外, ADC 定量分析可用来评估肺癌的病理分级及肿瘤细胞密度^[17]。SCC 是肺鳞癌抗原, 即肺鳞癌可能会伴有 SCC 升高, 随着 SCC 升高, ADC 越低, 即 SCC 越高, 肺癌恶性程度越高, 这或许可以作为使用血清 SCC 水平初步判断肺鳞癌分化程度的有潜在价值的指标之一, 尚需要进一步的研究加以证实。

3.3 ADC 与 Ki-67 间无相关关系可能原因分析

DWI 可无创地提供脏器的功能信息, 临床应用广泛; 该模型假设水分子的微观运动仅受水分子影响, ADC 代表水分子的扩散情况。既往研究表明, NSCLC 病灶 ADC 与 Ki-67 呈负相关关系^[18-20]。而本研究并未发现 NSCLC 病灶 ADC 与 Ki-67 有显著相关性, 可能是因为样本量较小, 后期将进一步扩大样本量行进一步研究。

3.4 局限性 本研究有一定的局限性: (1) 本研究为回顾性分析, 可能存在选择偏倚, 可尝试设计前瞻性研究进一步对试验结果进行验证; (2) 本研究样本量小, 在后续研究中, 有待增大样本量行进一步研究以得到更客观的结论。

综上所述, 血清肿瘤标记物 CYFRA21-1 有望作为术前预测 NSCLC 肿瘤细胞增殖程度的有潜在价值的生化指标之一; SCC 对术前无创地预测肿瘤组织的 ADC 有一定参考价值, 进而可能对判断肿瘤组织的分化程度有潜在价值。该结论尚需要进一步研究加以证实。

参考文献

[1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global

cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.

[2] ALTAN M, CHIANG C. Management of small cell lung cancer: progress and updates[J]. Can J, 2015, 21(5): 425-433.

[3] WARTH A, CORTIS J, SOLTERMANN A, et al. Tumour cell proliferation (Ki-67) in non-small cell lung cancer: a critical reappraisal of its prognostic role[J]. Br J Cancer, 2014, 111(6): 1222-1229.

[4] LIU H, LIU Y, YU T, et al. Evaluation of apparent diffusion coefficient associated with pathological grade of lung carcinoma, before therapy[J]. J Magn Reson Imaging, 2015, 42(3): 595-601.

[5] 张丽英, 傅冠华, 吴俊琪. 4 项血清肿瘤标志物在肺癌辅助诊断和疗效评估中的价值[J]. 检验医学, 2019, 34(4): 331-334.

[6] 张长军. 血清肿瘤标志物联合检测对肺癌诊断的临床评价[J]. 中国卫生检验杂志, 2013, 23(1): 158-161.

[7] 贺望娇, 范柳青. 6 种肿瘤标志物联合检查对肺癌的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(20): 2746-2748.

[8] 王纪文, 高佳, 赫捷. ProGRP 与 NSE 对小细胞肺癌诊断价值的 meta 分析[J]. 中国肺癌杂志, 2010, 13(12): 1094-1100.

[9] MARTIN B, PAESMANS M, MASCAUX C, et al. Ki-67 expression and patients survival in lung cancer: systematic review of the literature with meta analysis[J]. Br J Cancer, 2004, 91(12): 2018-2025.

[10] GRANT L, BANERJI S, MURPHY L, et al. Androgen receptor and Ki67 expression and survival outcomes in non-small cell lung cancer[J]. Horm Cancer, 2018, 9(4): 288-294.

[11] GOBBO A D, PELLEGRINELLI A, GAUDIOSO G, et al. Analysis of NSCLC tumour heterogeneity, proliferative and 18F-FDG PET indices reveals Ki67 prognostic role in adenocarcinomas[J]. Histopathology, 2016, 68(5): 746-751.

[12] 谭理连, 周洁, 李志铭, 等. 周围型肺癌 CT 表现及与血清肿瘤标志物 SCC-Ag 的相关性[J]. 放射学实践, 2011, 26(4): 410-413.

[13] 谭理连, 周洁, 李志铭, 等. 周围型肺癌病理、CT 表现与血清肿瘤标志物 CEA 关系研究[J]. 中国临床医学影像杂志, 2011, 22(7): 464-467.

[14] 王晓华, 段江晖, 袁慧书. 多 b 值扩散加权成像在鉴别肺肿块良恶性中的价值[J]. 中国医学科学院学报, 2014, 36(5): 510-515.

[15] YUAN M, ZHANG Y D, ZHU C, et al. Comparison of intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MR imaging with dynamic contrast-enhanced MRI for differentiating lung cancer from benign solitary pulmonary lesions[J]. J Magn Reson Imaging, 2016, 43(3): 669-679.

[16] 洪琴, 江建芹, 崔磊, 等. 单、双指数模型 DWI 在良恶性肺结节鉴别诊断中的应用[J]. 放射学实践, 2018, 33(12): 34-38.

性质,此特点可保证 NOTUM 基因优先作用于 Wnt 蛋白,从而影响 Wnt 信号通路^[13]。TORISU 等^[14]研究发现,NOTUM 基因在肝癌中呈高表达,其高表达与细胞内 β -catenin 蛋白的积累显著相关,证明 NOTUM 基因在 Wnt/ β -catenin 信号激活的肝癌组织中表达上调。DE ROBERTIS 等^[15]研究表明,NOTUM 基因在小鼠结直肠癌组织中呈高表达,其表达与 β -catenin 蛋白表达呈正相关,但其具体作用部位还未明确。

本研究检测 NOTUM 基因在骨肉瘤组织中的表达,结果显示,试验组 NOTUM mRNA 和蛋白表达均明显高于对照组,提示高 NOTUM 基因和蛋白表达可能在骨肉瘤的发生、发展中发挥作用;骨肉瘤患者癌组织中 NOTUM 蛋白阳性率与患者年龄、性别、肿瘤部位、肿瘤直径和病理类型无关,与 Enneking 分期和远处转移有关,提示 NOTUM 表达可能会影响骨肉瘤患者部分病程进展;绘制骨肉瘤患者术后 1~60 个月生存曲线,结果表明,NOTUM 蛋白阴性患者 5 年生存率明显高于阳性患者,提示 NOTUM 阳性表达对骨肉瘤患者起预后不良效果;Cox 回归分析显示,NOTUM 表达、Enneking 分期和远处转移均是影响骨肉瘤患者预后的危险因素,其中 NOTUM 表达和远处转移均是影响骨肉瘤患者预后的独立危险因素,提示抑制 NOTUM 表达可能会改善骨肉瘤患者的预后状况。

综上所述,骨肉瘤患者癌组织中 NOTUM 呈高表达,其表达与 Enneking 分期和远处转移有关,是影响骨肉瘤患者预后的独立危险因素,与患者预后密切相关,有望成为骨肉瘤的潜在治疗靶点。但本研究纳入样本量较少,可能存在一定的局限性,日后将不断扩大样本量,继续深入研究,进一步明确 NOTUM 基因成为骨肉瘤治疗靶点的可行性。

参考文献

- [1] ISAKOFF M S, BIELACK S S, MELTZER P, et al. Osteosarcoma: current treatment and a collaborative pathway to success[J]. J Clin Oncol, 2015, 33 (27): 3029-3035.
- [2] LI Y J, YAO K, LU M X, et al. Prognostic value of the C-reactive protein to albumin ratio: a novel inflammation-

- based prognostic indicator in osteosarcoma[J]. Onco Targets Ther, 2017, 10(10): 5255-5261.
- [3] ROBERTS-GALBRAITH R H, NEWMARK P A. Follistatin antagonizes activin signaling and acts with notum to direct planarian head regeneration[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110(4): 1363-1368.
- [4] MADAN B, KE Z, LEI Z D, et al. NOTUM is a potential pharmacodynamic biomarker of Wnt pathway inhibition[J]. Oncotarget, 2016, 7(11): 12386-12392.
- [5] 胡翀, 张珂诚, 高云鹤, 等. NOTUM 基因在胃癌组织中的表达及临床病理意义[J]. 临床与病理杂志, 2017, 37(2): 379-385.
- [6] 徐万鹏. 骨与软组织肿瘤[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2009: 346-351.
- [7] WANG Z L, HE R Z, XIA H S, et al. MicroRNA-101 has a suppressive role in osteosarcoma cells through the targeting of c-FOS[J]. Exp Ther Med, 2016, 11(4): 1293-1299.
- [8] 刘军, 杨钟华, 张山锋, 等. 非肌肌球蛋白重链-9 在骨肉瘤组织中的表达及其对细胞上皮间质转换和侵袭能力的影响[J]. 医学研究生学报, 2017, 30(6): 606-610.
- [9] 任可, 姚楠, 陆军, 等. 黏着斑激酶在骨肉瘤中的表达及临床意义[J]. 中国肿瘤临床, 2017, 44(10): 474-482.
- [10] PHILIPPE F, PELLOUX J, RAYON C. Plant pectin acetyltransferase structure and function: new insights from bioinformatic analysis[J]. BMC Genomics, 2017, 18(1): 456-460.
- [11] 肖秀英, 张孟红. Wnt 信号通路在肿瘤调控方面的研究进展[J]. 中国药理学通报, 2017, 33(1): 14-18.
- [12] LEE H J, ZHANG X, ZHENG J J. Inhibiting the Wnt signaling pathway with small molecules[J]. Protein Soci, 2017, 26(4): 650-661.
- [13] 胡翀, 张珂诚, 高云鹤, 等. NOTUM 基因与消化系统肿瘤的研究进展[J]. 中国研究型医院, 2017, 4(5): 14-16.
- [14] TORISU Y, WATANABE A, NONAKA A, et al. Human homolog of NOTUM, overexpressed in hepatocellular carcinoma, is regulated transcriptionally by beta-catenin/TCF[J]. Cancer Sci, 2008, 99(6): 1139-1146.
- [15] DE ROBERTIS M, ARIGONI M, LOIACONO L, et al. Novel insights into Notum and glypicans regulation in colorectal cancer[J]. Oncotarget, 2015, 6 (38): 41237-41257.

(收稿日期: 2019-10-06 修回日期: 2020-03-07)

(上接第 1639 页)

- [17] WANG L L, LIN J, LIU K, et al. Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MR imaging in differentiation of lung cancer from obstructive lung consolidation: comparison and correlation with pharmacokinetic analysis from dynamic contrast-enhanced MR imaging[J]. Eur Radiol, 2014, 24(8): 1914-1922.
- [18] 党珊, 师卫华, 韩冬, 等. 单、双指数模型扩散加权成像对非小细胞肺癌 Ki-67 表达的预测价值[J]. 磁共振成像,

- 2019, 10(1): 28-32.
- [19] 张丹, 陈康, 谯智慧, 等. 表观弥散系数与非小细胞肺癌预后分子生物学指标的相关性分析[J]. 第三军医大学学报, 2017, 39(9): 913-918.
- [20] 陈爱萍, 刘士远, 于红, 等. 表观扩散系数预测非小细胞肺癌预后的初探[J]. 医学影像学杂志, 2014, 24(9): 1499-1503.

(收稿日期: 2019-10-08 修回日期: 2020-03-31)