

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.27.023

文章编号: 1005-8982 (2018) 27-0116-04

## MRI 参数与巨噬细胞炎性蛋白 3 $\alpha$ 和鼻咽癌病理特征的关系

刘文洪, 罗光华, 赵衡

(南华大学附属第一医院 放射科, 湖南 衡阳 421001)

**摘要:** **目的** 通过 MRI 增强扫描参数与检测血清巨噬细胞炎性蛋白 3 $\alpha$  (MIP-3 $\alpha$ ) 在鼻咽癌患者中的表达情况, 探讨其在鼻咽癌诊断、与临床病理特征关系以及疗效评价中的作用。**方法** 应用定量 ELISA 检测 120 例初治无远处转移的鼻咽癌患者血清 MIP-3 $\alpha$  的表达和 MRI 增强扫描参数情况。**结果** 120 例鼻咽癌患者经过治疗后均达到完全缓解或部分缓解, 鼻咽癌患者活检部位的 MRI 动态参数与血清 MIP-3 $\alpha$  表达呈正相关 ( $P < 0.05$ ); 鼻咽癌患者血清 MIP-3 $\alpha$  水平高于健康对照者。不同 T 分期、N 分期及临床分期患者的曲线最大上升斜率比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); MIP-3 $\alpha$  与鼻咽癌临床分期相关, MIP-3 $\alpha$  还与 T 分期有关 ( $P < 0.05$ )。治疗后完全缓解患者的血清 MIP-3 $\alpha$  降至健康对照者水平, 部分缓解患者仍高于健康对照者水平; 鼻咽癌患者活检部位的 MRI 动态参数与血清 MIP-3 $\alpha$  表达呈正相关。**结论** 血清 MIP-3 $\alpha$  水平作为辅助诊断鼻咽癌的指标有一定的临床意义, 其与磁共振增强扫描参数与检测有助于判断鼻咽癌分期和治疗后的近期疗效。

**关键词:** 磁共振增强扫描参数; 血清巨噬细胞炎性蛋白 3 $\alpha$ ; 鼻咽癌; 诊断

**中图分类号:** R814

**文献标识码:** A

## Analysis of MRI parameters and serum MIP-3 $\alpha$ on pathological characteristics of nasopharyngeal carcinoma

Wen-hong Liu, Guang-hua Luo, Heng Zhao

(Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

**Abstract: Objective** To study the effect of MRI enhancement scanning parameters and serum macrophage inflammatory protein-3 alpha (MIP-3 $\alpha$ ) expressed in nasopharyngeal carcinoma (NPC) on the diagnosis, pathological characteristics and therapeutic evaluation of NPC. **Methods** Quantitative Enzyme Lined Immunosorbent Assay (ELISA) was used to detect the expression of serum MIP-3 $\alpha$  of 120 patients without distant metastasis of NPC and their MRI enhancement scanning parameters were also recorded. **Results** Totally 120 patients with NPC had total relief or partial relief after treatment. The dynamic parameters of MRI and serum MIP-3 $\alpha$  had positive correlation with each other. Serum MIP-3 $\alpha$  levels were significantly higher in patients with NPC than those in healthy controls. There were significant differences in the maximum slope of curve rise among patients with different T stage, N stage and clinical stage ( $P < 0.05$ ). MIP-3 $\alpha$  was associated with clinical stage and T stage of NPC. Serum MIP-3 $\alpha$  level of patients with total relief after treatment was reduced to a healthy control level, while that of the ones with partial relief after treatment was higher than normal. The dynamic parameters of MRI in patients with NPC showed positive correlation with serum MIP-3 $\alpha$ . **Conclusion** There is a clinical significance of serum MIP-3 $\alpha$  level for the diagnosis

收稿日期: 2017-12-10

of NPC. Serum MIP-3 $\alpha$  combined with MRI enhanced scanning parameters can help to judge the stage of NPC and the short-term curative effect after treatment.

**Keywords:** magnetic resonance enhanced scanning parameters; MIP-3 $\alpha$ ; nasopharyngeal carcinoma; diagnosis

鼻咽癌是一种源自鼻咽部的上皮细胞癌<sup>[1]</sup>。根据流行病学统计,鼻咽癌是我国南方地区发生率较高的癌症,男性较女性易患鼻咽癌,比例约为 3 : 1,好发年龄 40 ~ 50 岁。鼻咽癌的发生与许多因素有关(例如遗传,环境因子及 EB 病毒感染<sup>[2]</sup>),这 3 者的交互关系在鼻咽癌中的作用已报道过。本研究应用定量 ELISA 检测 120 例初治无远处转移的鼻咽癌患者血清巨噬细胞炎性蛋白 3 $\alpha$  (macrophage inflammatory protein 3 $\alpha$ , MIP-3 $\alpha$ ) 的表达和 MRI 增强扫描参数情况,以期为鼻咽癌的防治提供实验依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2015 年 4 月 -2017 年 2 月该院收治的 120 例初治无远处转移的鼻咽癌患者。其中,男性 82 例,女 38 例;年龄 12 ~ 75 岁,平均 (46.5 $\pm$ 4.2) 岁;所有患者均经活检病理证实为鼻咽癌,按照世界卫生组织分型原则:角化型鳞癌 4 例;分化型非角化性癌 16 例;未分化型非角化性癌 100 例。放疗前做鼻咽部 MRI 增强扫描、鼻咽纤维镜或间接鼻咽镜检查。另选 100 名健康体检者作为对照组:男性 74 例,女性 26 例;年龄 20 ~ 75 岁,平均 (48.6 $\pm$ 3.7) 岁。

### 1.2 治疗方法

所有鼻咽癌患者均接受常规二维放射治疗或三维适形放射治疗:鼻咽常规剂量 68 ~ 74 Gy;颈淋巴结常规剂量 64 ~ 70 Gy;预防剂量为 50 ~ 56 Gy。

### 1.3 检测方法

所需仪器为该院 1.5 T 超导型 MRI 成像系统。头

颈部矩阵线圈,扫描时嘱咐患者采取仰卧位,鼻咽平扫显示的肿瘤最大层面为中心展开轴位动态增强 MRI,应用定量 ELISA 检测 120 例初治无远处转移的鼻咽癌患者治疗前、治疗后血清中 MIP-3 $\alpha$  表达。MIP-3 $\alpha$  定量 ELISA 检测试剂盒购自美国 USCN 公司。所有操作按试剂说明书进行。

### 1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 23.0 统计软件,计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验;3 组及以上比较采用单因素方差分析,在方差分析有意义的基础上,两两比较再行 LSD- $t$  或 SNK- $q$  检验;计数资料以百分比和率 (%) 表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

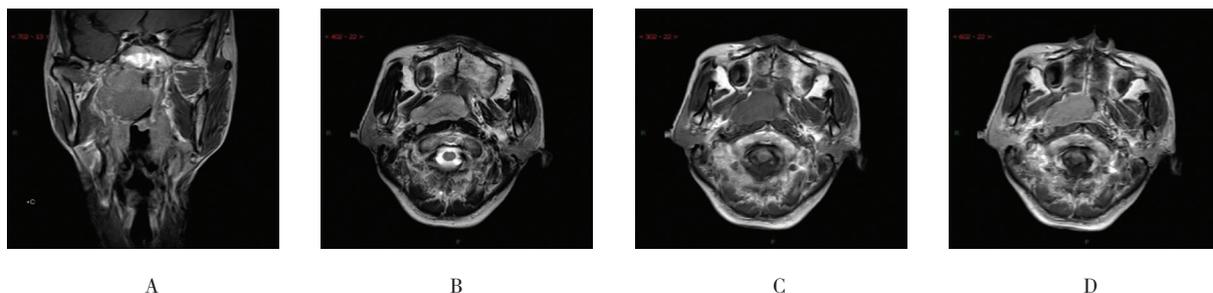
## 2 结果

### 2.1 血清 MIP-3 $\alpha$ 检测与鼻咽癌患者临床病理特征的关系

MIP-3 $\alpha$  与鼻咽癌临床分期相关,MIP-3 $\alpha$  还与 T 分期有关 ( $P < 0.05$ )。治疗后完全缓解患者的血清 MIP-3 $\alpha$  降至健康对照者水平;部分缓解患者仍高于健康对照者水平。1 年内发生远处转移的患者治疗后血清 MIP-3 $\alpha$  水平均高于未发生远处转移患者和健康对照者 ( $P < 0.05$ )。鼻咽癌患者临床病理特征与 MIP-3 $\alpha$  表达之间存在相关性 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 动态增强 MRI 参数与临床病理特征的关系

动态增强 MRI 扫描鼻咽癌(见附图)。不同 T 分期、N 分期及临床分期患者的曲线最大上升斜率比较,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。



A: T<sub>1</sub>WI 横断位; B: T<sub>2</sub>WI 横断位; C: 增强扫描横断位; D: T<sub>3</sub>WI 横断位

附图 动态增强 MRI 扫描鼻咽癌图像

表 1 血清 MIP-3 $\alpha$  检测与鼻咽癌临床病理特征的关系

指标	例数	MIP-3 $\alpha$ / (pg/mL)	t 值	P 值
年龄				
<45 岁	48	78.26 $\pm$ 45.03	21.286	0.000
$\geq$ 45 岁	72	93.92 $\pm$ 86.37		
性别				
男	82	89.08 $\pm$ 75.43	1.031	0.781
女	38	82.32 $\pm$ 65.97		
T 分期				
T <sub>1</sub> 、T <sub>2</sub>	64	67.82 $\pm$ 32.43	3.523	0.002
T <sub>3</sub> 、T <sub>4</sub>	56	102.78 $\pm$ 83.21		
N 分期				
N <sub>0</sub> 、N <sub>1</sub>	50	85.37 $\pm$ 68.59	1.371	0.181
N <sub>2</sub> 、N <sub>3</sub>	70	88.02 $\pm$ 69.46		
临床分期				
II 期	32	60.38 $\pm$ 32.18	4.769	0.001
III、IV 期	88	98.28 $\pm$ 67.94		

表 2 动态增强 MRI 参数与临床病理特征的关系

指标	例数	最大上升斜率 / (% , $\bar{x} \pm s$ )	达峰时间 / (s, $\bar{x} \pm s$ )	F 值	P 值
T 分期					
T <sub>1</sub>	26	9.82 $\pm$ 1.65	61.43 $\pm$ 4.35	21.285	0.000
T <sub>2</sub>	38	10.76 $\pm$ 1.75	62.97 $\pm$ 5.43		
T <sub>3</sub>	42	11.04 $\pm$ 1.67	63.92 $\pm$ 4.16		
T <sub>4</sub>	14	12.54 $\pm$ 1.99	68.37 $\pm$ 3.25		
N 分期					
N <sub>0</sub>	12	8.82 $\pm$ 0.83	61.24 $\pm$ 4.52	19.876	0.000
N <sub>1</sub>	38	11.22 $\pm$ 1.43	62.86 $\pm$ 3.93		
N <sub>2</sub>	43	12.13 $\pm$ 1.17	63.29 $\pm$ 3.26		
N <sub>3</sub>	27	12.76 $\pm$ 1.93	64.08 $\pm$ 5.36		
临床分期					
II 期	32	9.12 $\pm$ 0.75	62.08 $\pm$ 5.36	18.935	0.000
III 期	53	11.32 $\pm$ 1.46	63.97 $\pm$ 5.78		
IV 期	35	12.82 $\pm$ 1.95	65.42 $\pm$ 5.47		

### 2.3 活检部位的 MRI 动态参数与血清 MIP-3 $\alpha$ 表达的相关性分析

以血清 MIP-3 $\alpha$  水平为 31 pg/mL 诊断鼻咽癌的敏感性为 92.6%，特异性为 87.2%。120 例鼻咽癌患者经过治疗后均达到完全缓解或者部分缓解。鼻咽

癌患者活检部位 MRI 的最大上升斜率平均值、最大线性斜率、强化峰值及强化百分数与血清 MIP-3 $\alpha$  表达呈正相关 ( $r=0.835$ 、 $0.643$ 、 $0.542$  及  $0.396$ ,  $P=0.000$ 、 $0.000$ 、 $0.005$  及  $0.035$ )。

### 3 讨论

近年来虽然对鼻咽癌的诊疗水平提高，但有研究报道其 5 年生存率约为 70%。治疗效果不佳主要是由于局部复发及远处转移<sup>[3-4]</sup>、颈淋巴结包膜受侵、临床分期及放疗方式等是影响鼻咽癌患者预后的因素<sup>[5]</sup>。随着影像技术的不断进步，增强扫描在鼻咽癌的临床诊断以及预后评估中得到一定的应用。增强扫描能对肿瘤进行强化显示，而动态增强 MRI 检查通过造影剂在不同组织间作用差异进行反应，可同时获取血流动力学的信息，是目前无创评估组织血管情况的方法。对鼻咽癌患者应用动态增强 CT 扫描，其动态增强 CT 的曲线特征是速升缓降型，注射造影后，肿瘤病灶强化并迅速<sup>[6]</sup>。在鼻咽癌动态增强 MRI 扫描过程中，其动态参数对于鼻咽癌的疗效评估以及预后评价中具有重要的作用。有研究表明，动态增强 MRI 对鼻咽复发病灶和放疗后纤维化病变进行扫描，发现两者之间存在时间-信号曲线差异：前者为速升缓升缓降型；后者为缓升-缓降型<sup>[7]</sup>。关于动态增强 MRI 参数与鼻咽癌患者的病理特征之间的相关性报道极少，本研究结果发现，不同 T 分期、N 分期及临床分期患者之间的曲线最大上升斜率有差异。这与既往的文献报道基本相似<sup>[8]</sup>。可见动态增强 MRI 的动态参数与鼻咽癌患者的临床病理特征之间具有相关性。

淋巴细胞浸润是鼻咽重要的病理特征，淋巴细胞与肿瘤细胞在微环境中的相互作用对肿瘤的形成起重要的作用。肿瘤组织内的调节性 T 淋巴细胞能够增强局部的免疫抑制，有利于鼻咽癌细胞逃避抗肿瘤的免疫应答<sup>[9]</sup>。T 淋巴细胞浸润到肿瘤内主要由趋化性细胞因子起作用。MIP-3 $\alpha$  是由 CCL20 基因编码，是未成熟树突状细胞以及 T 细胞的趋化物<sup>[10]</sup>。MIP-3 $\alpha$  在肝细胞癌等多种类型肿瘤中表达均上升<sup>[11]</sup>，另有研究报道指出，MIP-3 $\alpha$  表达能促进胰腺癌细胞的增殖与侵袭<sup>[12]</sup>。关于 MIP-3 $\alpha$  在鼻咽癌中作用少有报道。本研究结果显示，MIP-3 $\alpha$  与鼻咽癌的 T 分期和临床分期均相关。与健康对照者比较，治疗后完全缓解患者的血清 MIP-3 $\alpha$  降低，部分缓解患者仍升高；与未发生远处转移患者和健康对照者比较，1 年内发生远

处转移患者治疗后血清 MIP-3 $\alpha$  水平仍升高, 这与既往的研究报道基本一致<sup>[13]</sup>。动态增强 MRI 的参数与血清 MIP-3 $\alpha$  的相关性分析结果显示, 由于 MIP-3 $\alpha$  引起炎症细胞浸润, 促进肿瘤组织生长迅速, 新生血管生长以及毛细血管通透性增加, 这些均会导致造影剂容易通透、弥散快, 造成动态增强 MRI 的信号-强度曲线明显。可见 MIP-3 $\alpha$  能作为鼻咽癌预后评估以及疗效预测的生物学指标。

综上所述, 动态增强 MRI 的扫描参数以及 MIP-3 $\alpha$  表达与鼻咽癌的临床病理特征存在相关性, 能作为鼻咽癌分期以及治疗后疗效评估的指标, 但今后仍需通过多中心、大样本实验进一步证实。

#### 参 考 文 献:

- [1] LIU Y, FENG J, ZHAO M, et al. JNK pathway inhibition enhances chemotherapeutic sensitivity to Adriamycin in nasopharyngeal carcinoma cells[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(2): 1790-1794.
- [2] 潘海宾, 李跃华, 杨亚旭, 等. 弥散峰度成像评估鼻咽癌放疗后颞叶灰白质微观结构变化的研究[J]. *中国医学计算机成像杂志*, 2017, 12(2): 124-130.
- [3] 肖光莉, 丘熹彬, 王卫华, 等. 鼻咽癌调强放疗长期疗效及预后分析[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2012, 21(6): 488-491.
- [4] 龚龙, 李先明, 李子焯, 等. HIF-1 $\alpha$  和 GLUT-1 在鼻咽癌中的表达及其临床意义[J]. *中国癌症杂志*, 2012, 22(4): 269-275.
- [5] 倪良平, 刘影. DCE-MRI 与 DWI 对鼻咽癌临床分期诊断价值的比较研究[J]. *临床放射学杂志*, 2016, 16(4): 518-522.
- [6] 李伟, 张汝森, 张林启, 等. 鼻咽癌颅底骨侵犯 CT 漏诊 MR 和 SPECT/CT 诊断价值比较[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2016, 12(7): 446-451.
- [7] 胡丽霞, 朱进, 周阳决, 等. 鼻咽癌动态增强 MRI 参数与临床病理特征的关系[J]. *中国医学影像技术*, 2014, 30(4): 514-517.
- [8] HOU J, YU X, HU Y, et al. Value of intravoxel incoherent motion and dynamic contrast-enhanced MRI for predicting the early and short-term responses to chemoradiotherapy in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(35): e4320.
- [9] MRIZAK D, MARTIN N, BARJON C, et al. Effect of nasopharyngeal carcinoma-derived exosomes on human regulatory T cells[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2014, 107(1): 363.
- [10] QIAO N, WANG L, WANG T, et al. Inflammatory CXCL12-CXCR4/CXCR7 axis mediates G-protein signaling pathway to influence the invasion and migration of nasopharyngeal carcinoma cells[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(6): 8169-8179.
- [11] YANG Z H, DAI Q, GU Y J, et al. Cytokine and chemokine modification by Toll-like receptor polymorphisms is associated with nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cancer Sci*, 2012, 103(4): 653-658.
- [12] CAI Y, LI J, LU A, et al. Increased serum levels of macrophage inflammatory protein-3 $\alpha$  and cystatin a predict a poor prognosis of nasopharyngeal carcinoma[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2014, 93(22): e123.
- [13] TANG M, OU N, LI C, et al. Expression and prognostic significance of macrophage inflammatory protein-3 alpha and cystatin a in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015(10): 617143.

(唐勇 编辑)