

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.07.041

前列腺 PI-RADS V2.1 评分联合血清 PSA 相关指标对灰区前列腺癌的诊断价值研究 *

古志聪¹ 陈南辉² 杨日辉¹ 范伟雄¹ 朱文标³ 张添辉^{1Δ}

(1 中山大学附属梅州医院 / 梅州市人民医院磁共振科 广东 梅州 514031;

2 中山大学附属梅州医院 / 梅州市人民医院泌尿外科 广东 梅州 514031;

3 中山大学附属梅州医院 / 梅州市人民医院病理科 广东 梅州 514031)

摘要 目的:探讨前列腺影像报告和数据系统第 2.1 版(PI-RADS V2.1)评分联合血清前列腺特异抗原(PSA)相关指标对灰区前列腺癌的诊断价值。**方法:**回顾性分析 2016 年 1 月至 2019 年 12 月的 187 例经病理证实且 PSA 为灰区(4-10 ng/mL)的前列腺癌或前列腺增生患者资料。根据病理结果分为前列腺癌(PCa)组与前列腺增生组(BPH)组。由两名经验丰富的 MRI 诊断医师通过盲法对所有患者 MRI 图像进行 PI-RADS V2.1 评分,统计并计算血清 PSA 相关指标:总前列腺特异抗原(t-PSA)、游离前列腺特异抗原(f-PSA)、游离前列腺特异抗原与总前列腺特异抗原比值(f-PSA/t-PSA)、前列腺特异抗原密度(PSAD)。采用 t 检验比较各项指标在两组间的差异性,并使用受试者工作曲线(ROC)分析各项指标对灰区前列腺癌的诊断效能。**结果:**PI-RADS V2.1 评分与 PSAD 在 PCa 与 BPH 组之间的差异具有统计学意义($P < 0.05$),而 t-PSA、f-PSA、f-PSA/t-PSA 在 PCa 与 BPH 组之间的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。根据 ROC 曲线分析,PI-RADS V2.1 评分、PSAD、PI-RADS V2.1 评分联合 PSAD 诊断灰区前列腺癌的曲线下面积(AUC)分别为 0.814、0.671 及 0.838,且 PI-RADS V2.1 评分联合 PSAD 的 AUC 显著高于单独应用 PI-RADS V2.1 评分($Z = 1.989, P < 0.05$)与 PSAD($Z = 3.174, P < 0.05$)。**结论:**PI-RADS V2.1 评分与 PSAD 对诊断灰区前列腺癌具有较高诊断效能,且联合 PI-RADS V2.1 评分与 PSAD 能进一步提高诊断效能。

关键词:前列腺癌;前列腺特异抗原;磁共振成像;前列腺影像报告与数据系统;诊断价值

中图分类号:R737.25 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)07-1387-04

Diagnostic Value of PI-RADS V2.1 Score Combined with Serum PSA Related Indicators in Gray Zone Prostate Cancer*

GU Zhi-cong¹, CHEN Nan-hui², YANG Ri-hui¹, FAN Wei-xiong¹, ZHU Wen-biao³, ZHANG Tian-hui^{1Δ}

(1 Department of Magnetic Resonance Imaging, Meizhou Hospital Affiliated to Sun Yat-sen University/Meizhou People's Hospital, Meizhou, Guangdong, 514031, China; 2 Department of Urology, Meizhou Hospital Affiliated to Sun Yat-sen University/Meizhou People's Hospital, Meizhou, Guangdong, 514031, China; 3 Department of Pathology, Meizhou Hospital Affiliated to Sun Yat-sen University/Meizhou People's Hospital, Meizhou, Guangdong, 514031, China)

ABSTRACT Objective: To explore the diagnostic value of prostate imaging report and data system version 2.1 (PI-RADS V2.1) score combined with serum prostate specific antigen (PSA) related indicators in the diagnosis of gray zone prostate cancer. **Methods:** the data of 187 patients with prostate cancer or benign prostatic hyperplasia confirmed by pathology and whose PSA was gray zone (4-10 ng/mL) from January 2016 to December 2019 were analyzed retrospectively. According to the pathological results, the patients were divided into two groups: prostate cancer (PCa) group and benign prostatic hyperplasia (BPH) group. Two experienced MRI diagnostic physicians blindly scored MRI images of all patients with PI-RADS V2.1, and calculated the related indexes of serum PSA: total prostate specific antigen (t-PSA), free prostate specific antigen (f-PSA), ratio of free prostate specific antigen to total prostate specific antigen (f-PSA/t-PSA), and prostate specific antigen density (PSAD). T-test was used to compare the differences of each index between the two groups, and the receiver operating characteristic curve (ROC) was used to analyze the diagnostic efficacy of each index in the diagnosis of PCa in the gray zone. **Results:** There was significant difference in PI-RADS V2.1 score and PSAD between PCa and BPH group, but there was no significant difference in t-PSA, f-PSA and f-PSA/t-PSA between PCa and BPH group. According to the ROC curve analysis, the area under the curve (AUC) of PI-RADS V2.1, PSAD and PI-RADS V2.1 combined with PSAD in the diagnosis of PCa were 0.814, 0.671 and 0.838, respectively, and the AUC of PI-RADS V2.1 combined with PSAD was significantly higher than that of PI-RADS V2.1 alone ($Z = 1.989, P < 0.05$) and PSAD ($Z = 3.174, P < 0.05$). **Conclusion:** PI-RADS V2.1 score and PSAD have higher diagnostic efficacy

* 基金项目:广东省自然科学基金 - 面上项目(2020A1515010015)

作者简介:古志聪(1986-),男,本科,主治医师,研究方向:腹部磁共振诊断,E-mail:gzc201215@163.com

Δ 通讯作者:张添辉(1990-),男,硕士,主治医师,研究方向:腹部磁共振诊断,E-mail:634652956@qq.com

(收稿日期:2020-09-21 接受日期:2020-10-16)

in the diagnosis of gray zone prostate cancer, and the combination of PI-RADS V2.1 score and PSAD can improve the diagnostic efficiency.

Key words: Prostate cancer; Prostate specific antigen; Magnetic resonance imaging; Prostate imaging report and data system; Diagnostic value

Chinese Library Classification(CLC): R737.25 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)07-1387-04

前言

前列腺癌是泌尿系统最常见恶性肿瘤之一,高居全球男性恶性肿瘤发病率第2位^[1]。早期检出及诊断前列腺癌对制定治疗方案及改善预后至关重要。目前,血清前列腺特异抗原(Prostate specific antigen, PSA)是临床筛查前列腺癌的最常用生化指标。然而,PSA灰区(4-10 ng/mL)的存在,提高了前列腺癌的诊断难度,造成大量不必要的前列腺穿刺活检^[2]。为了提高PSA灰区患者的诊断准确性,国内外研究者提出了一系列的PSA相关指标,如游离PSA(free prostate-specific antigen, f-PSA)、游离PSA与总PSA比值(free to total prostate-specific antigen, f-PSA/t-PSA)、PSA密度(prostate-specific antigen density, PSAD),在一定程度上提高了PSA灰区前列腺癌的诊断准确性^[3]。磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI)具有无辐射、多参数及功能成像的优点,已成为诊断前列腺癌的最佳影像学检查方法,并且基于MRI开发的前列腺影像报告与数据系统(Prostate imaging-reporting and data system, PI-RADS)能够显著提高前列腺癌的诊断效能^[4]。2019年,PI-RADS指导委员会发布了最新版本的PI-RADS V2.1评分,进一步提高前列腺癌诊断一致性及准确性^[5]。本文将探讨PI-RADS V2.1评分联合血清PSA相关指标(t-PSA、f-PSA、f-PSA/t-PSA、PSAD)在PSA灰区前列腺癌诊断中的价值,以期进一步提高灰区前列腺癌的诊断效能,减少不必要的前列腺穿刺活检。

1 资料与方法

1.1 病例选择

本研究回顾性收集我院2016年1月至2019年12月行血清PSA检验及多参数MRI检查的患者。纳入标准:(1)患者血清PSA为4-10 ng/mL且行前列腺多参数MRI检查;(2)多参数前列腺MRI序列齐全(包括T₂WI、DWI及DCE),图像清晰,且满足PI-RADS V2.1评分要求;(3)所有病例均在MRI检查完成后2个月内经穿刺或手术取得病理,且病理结果诊断明确。排除标准:(1)PSA检查前曾行直肠指检、膀胱镜检查或留置尿管;(2)MRI检查前14天内曾行前列腺穿刺活检;(3)MRI检查前曾行手术、放疗及内分泌等治疗。最终,共187例前列腺PSA灰区患者纳入分析,其中前列腺癌患者30例(PCa组),平均年龄为(71.8±8.2)岁;前列腺增生患者157例(BPH组),平均年龄为(67.2±8.2)岁。

1.2 MRI检查设备及方法

所有患者均采用西门子Skyra 3.0 T或Prisma 3.0 T超导磁共振检查仪进行多参数MRI检查,患者取仰卧位,使用18通道腹部相控阵线圈。扫描序列及参数如下:(1)横断位T₂WI序列:TR 4320 ms, TE 102 ms, 矩阵 272×320, FOV 150 mm×150

mm, 层厚 3.0 mm, 层间距 0.3 mm;(2)横断位DWI序列:b值分别取50, 800, 2000 s/mm², TR 5300 ms, TE 78 mm, 矩阵 128×128, FOV 200 mm×200 mm, 层厚 3.0 mm, 层间距 0.3 mm;(3)横断位DCE采用容积内插屏气扫描(volumetric interpolated breath-hold examination, VIBE)序列扫描:TR 3.12 ms, TE 1.24 ms, 矩阵 210×320, FOV 332.5 mm×332.5 mm, 层厚 3.0 mm, 层间距 0.6 mm, 每期时间为10 s, 连续扫描29期,造影剂为钆喷酸葡胺或钆双胺,注射速率为2 mL/s。

1.3 图像分析及评分标准

由两位影像科诊断医师(分别具有10年和5年腹部MRI诊断经验)在不知患者血清PSA及病理结果的情况下,对病例的多参数MRI图像进行PI-RADS V2.1评分,当存在分歧时通过协商达成一致。评分标准参照最新版本的PI-RADS V2.1评分^[6],最终评分及相对应前列腺癌可能性为:1分,非常低,极不可能存在;2分,低,不可能存在;3分,中等,可疑存在;4分,高,可能存在;5分,非常高,极有可能存在。

1.4 血清PSA衍生指标及计算公式

所有患者均行血清t-PSA与f-PSA检测,计算f-PSA/t-PSA比值。前列腺体积=最大前后径(cm)×最大左右径(cm)×最大上下径(cm)×0.52,然后进一步使用计算公式(PSAD=t-PSA/前列腺体积)得到PSAD值。

1.5 统计学分析

应用SPSS 20.0与MedCalc 15.6.1软件包进行统计学分析。根据病理结果将PSA灰区患者分为前列腺癌组与良性前列腺增生组。采用Kolmogorov-Smirnov检验分析相关指标是否符合正态分布。采用t检验比较PI-RADS V2.1评分、血清PSA相关指标(t-PSA、f-PSA、f-PSA/t-PSA、PSAD)等在两组间的差异性,获得具有统计学意义的指标。通过Logistic回归建立PI-RADS V2.1评分联合PSA相关指标的回归方程产生预测概率作为新变量,并绘制受试者工作特征曲线(Receiver operating characteristic curve, ROC)评估各指标的曲线下面积(area under curve, AUC),并使用DeLong法^[7]比较AUC的差异性。以P<0.05表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PCa组与BPH组之间诊断指标的比较结果

PI-RADS V2.1评分与PSAD在PCa与BPH组之间的差异具有统计学意义(P<0.05),而t-PSA、f-PSA、f-PSA/t-PSA在PCa与BPH组之间的差异均无统计学意义(P>0.05)(表1)。

2.2 诊断效能分析

绘制PI-RADS V2.1评分、PSAD、PI-RADS V2.1评分联合PSAD诊断灰区前列腺癌的ROC曲线,见图1,相应曲线下面积(AUC)分别为0.814、0.671及0.838,见表2。PI-RADS V2.1

评分联合 PSAD 的曲线下面积 (AUC) 显著高于单独应用 (0.05)。

PI-RADS V2.1 评分 ($Z=1.989, P<0.05$) 与 PSAD ($Z=3.174, P<$

表 1 PCa 组与 BPH 组之间的诊断指标

Table 1 Results of diagnostic indexes between PCa and BPH groups

Index	PCa(n=30)	BPH(n=157)	t	P
t-PSA (ng/mL)	6.75±1.73	7.12±1.75	1.066	0.288
f-PSA(ng/mL)	1.33±0.87	1.41±0.99	0.398	0.691
f-PSA/t-PSA	0.19±0.10	0.2±0.12	0.209	0.835
PSAD(ng·L ⁻¹ ·m ⁻³)	0.21±0.11	0.16±0.09	-2.715	0.007
PI-RADS V2.1 score	4.00±0.87	2.79±0.93	-6.571	<0.001

表 2 ROC 曲线分析结果

Table 2 The results of ROC curve analysis

Index	Youden Index	cutoff value	Sensitivity	Specificity	AUC
PI-RADS V2.1 score	0.4699	≥ 3	96.7%	50.3%	0.814
PSAD	0.3459	>0.128	90.0%	44.6%	0.671
PI-RADS V2.1 score+PSAD	0.607	>0.106	90.0%	70.7%	0.838

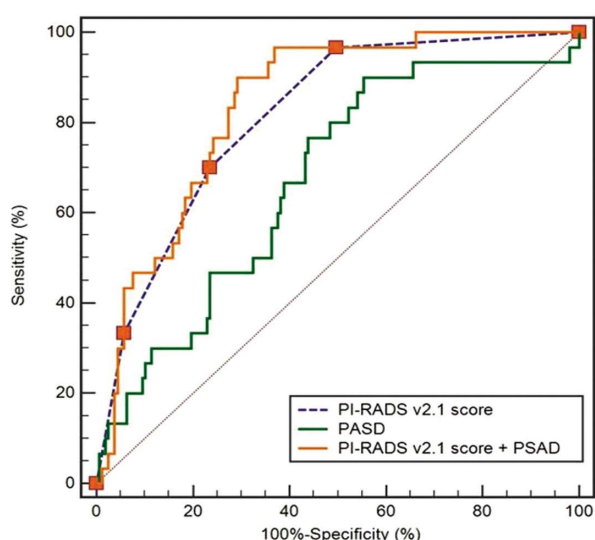


图 1 PI-RADS V2.1 评分、PSAD、PI-RADS V2.1 评分联合 PSAD 诊断灰区前列腺癌的 ROC 曲线

Fig.1 The ROC curve of PI-RADS V2.1 score, PSAD, PI-RADS V2.1 score combined with PSAD in the diagnosis of gray zone prostate cancer

3 讨论

前列腺癌是男性最常见的恶性肿瘤之一,严重威胁老年男性的生命健康^[8]。血清 PSA 是临床筛查前列腺癌最常用的生化指标^[9],可用于指导前列腺穿刺活检。血清 PSA 正常值一般<4 ng/mL,超出该值则认为异常。然而,临床上除了前列腺癌外,良性前列腺增生、前列腺炎、急性尿潴留、留置导尿管及经直肠指检等因素亦可引起血清 PSA 升高,导致良恶性病变的血清 PSA 存在重叠,尤其是 4-10 ng/mL 的 PSA 灰区。有研究显示,PSA 灰区患者的穿刺活检阳性率仅为 25.3%^[10],这意味着多达 70-80% 的患者接受了不必要的有创穿刺活检。本研究结果显

示,当 PSA 处于灰区时,t-PSA 与 f-PSA 在前列腺癌(PCa)与良性前列腺增生(BPH)之间的差异无统计学意义($P>0.05$),不能用于鉴别 PSA 灰区前列腺癌与前列腺增生,该结果与相关报道的结论一致^[11]。因此,如何提高 PSA 灰区前列腺癌的诊断效能,避免过度的前列腺穿刺活检,是目前临床上非常迫切需要解决的问题。

PSA 相关衍生指标(如 f-PSA/t-PSA、PSAD)在一定程度上能提高 PSA 灰区前列腺癌的诊断准确性^[12]。Bai 等^[13]的研究中发现,在 t-PSA 浓度在 4~20 ng/mL 的患者中,当 f-PSA/t-PSA 取截断值 0.15 时,其诊断前列腺癌的灵敏性及特异性分别为 88.85%及 80.17%,阳性预测值为 57.41%。但国外 Denham 等^[14]及国内康振等^[15]的研究结果指出,单独使用 f-PSA/t-PSA 诊断 PSA 灰区前列腺癌并不理想。本研究结果亦显示,f-PSA/t-PSA 在 PSA 灰区前列腺癌与前列腺增生之间的差异无统计学意义($P>0.05$)。推测其原因,可能主要与 f-PSA/t-PSA 指标来源于 t-PSA 与 f-PSA,同样易受前列腺炎、急性尿潴留等因素影响有关。PSAD 是基于 PSA 与前列腺体积提出的新指标,能有效消除前列腺体积对 PSA 的影响,已被证明在前列腺癌的筛查与早期诊断中有较高的诊断价值^[16]。最新版欧洲泌尿外科学会前列腺癌指南同样肯定了 PSAD 在检出高危前列腺癌的价值^[17]。国外 Aminsharifi 等^[18]及 Yusim 等^[19]的研究表明,当 PSA 在 4-10 ng/mL 时,PSAD 作为一种简单、廉价和有效的工具,可以用来指导筛选前列腺活检的病例,减少过度检测和不必要的穿刺活检。国内指南亦推荐将 $PSAD<0.15 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{cm}^{-3}$ 作为排除灰区前列腺癌的一项指标^[20]。本研究发现 PSAD 在 PSA 灰区前列腺癌与良性前列腺增生之间的差异有统计学意义($P<0.05$),PSAD 诊断灰区前列腺癌的曲线下面积(AUC)为 0.671,诊断敏感度为 90%,特异度为 44.6%,结果表明 PSAD 作为客观指标对 PSA 灰区前列腺癌的诊断有较大价值。

PI-RADS 是由欧洲泌尿放射学会(ESUR)于 2012 年颁布

的用于前列腺影像磁共振诊断的标准化报告系统。既往研究证实 PI-RADS 评分系统对灰区前列腺癌的具有较高的诊断价值,能提高前列腺穿刺阳性率^[21]。国内黑炜翔等^[22]对 117 例 PSA 灰区的 PI-RADS V2.0 评分进行回顾分析发现,PI-RADS 评分诊断前列腺癌的曲线下面积 (AUC) 为 0.701, 敏感度为 64.1%, 特异度为 70.5%, 证明多参数磁共振对 PSA 灰区前列腺癌有较高诊断价值。目前,最新版的 PI-RADS V2.1 评分通过对评分标准进行了更新及细化,减少了旧版 PI-RADS V2.0 评分存在的评分细则模糊及诊断一致性较差等不足,进一步提高了前列腺癌的诊断一致性及准确性^[23]。然而,应用 PI-RADS V2.1 评分对灰区前列腺癌的诊断价值研究尚未见报道,这也是本研究的创新点之一。本研究的结果显示,采用 PI-RADS V2.1 评分诊断灰区前列腺癌时,以 3 分为最佳阈值,其敏感度为 96.7%, 特异度为 50.3%, AUC 为 0.814, 表明 PI-RADS V2.1 评分对灰区前列腺癌亦具有较高的诊断价值。

为了进一步提高灰区前列腺癌的诊断效能,有学者提出将磁共振 PI-RADS 评分与血清 PSA 相关指标联合应用,取得了良好的预期效果^[24]。Washino 等^[25]研究采用 PI-RADS V2.0 评分联合 PSAD 分析了 288 例 PSA 灰区前列腺患者,结果显示其 AUC 面积为 0.835,对灰区前列腺癌展现出了较优秀的诊断效能。研究亦证明应用联合磁共振 PI-RADS 评分与血清 PSA 相关指标构建的多变量模型能减少不必要时的穿刺活检^[26]。本研究使用目前最新版本的磁共振 PI-RADS V2.1 评分联合血清 PSAD 用于灰区前列腺癌的诊断,其 AUC 为 0.838,提示联合应用对灰区前列腺癌具有较高的效能,且显著高于单独应用 PI-RADS V2.1 评分与 PSAD,提示联合应用明显优于单独使用磁共振或血清学检查,有助于进一步提高灰区前列腺癌的检出率,在一定程度上减少不必要的前列腺穿刺活检。

本研究存在一定不足之处。首先,作为一项单中心的回顾性研究,可能存在患者选择偏倚的风险,需待更多涉及多中心或前瞻性的研究来加以验证。其次,本研究所包含的部分病例的病理结果来自前列腺穿刺活检,可能存在漏诊前列腺癌的可能。第三,本研究未根据不同位置对前列腺癌作区分并进行单独分析,可能对研究结果存在影响,有待后续的研究中进一步探讨。总而言之,PI-RADS V2.1 评分与 PSAD 对诊断灰区前列腺癌具有较高诊断效能,且联合 PI-RADS V2.1 评分与 PSAD 能进一步提高诊断效能。

参考文献(References)

- [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] 陈鸣,傅晓红,吴翌,等.前列腺特异抗原灰区患者前列腺癌的风险预估[J].上海交通大学学报(医学版), 2019, 39(2): 217-220
- [3] Milkovic B, Dzamic Z, Pejic T, et al. Evaluation of free-to-total prostate specific antigen (F/T PSA), prostate specific antigen density (PSAD) and (F/T)/PSAD sensitivity on reduction of unnecessary prostate biopsies for patients with PSA in gray zone[J]. Ann Ital Chir, 2014, 85(5): 448-453
- [4] 赵承琳,张艺,杨正汉.多参数 MRI 应用 PI-RADSv2 对前列腺临床显著癌的效能评估[J]. 临床和实验医学杂志, 2020, 19(13): 1365-1368
- [5] Dutruel SP, Jeph S, Margolis DJA, et al. PI-RADS: what is new and how to use it[J]. Abdom Radiol (NY), 2020, 45(12): 3951-3960
- [6] Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, et al. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2[J]. Eur Urol, 2019, 76(3): 340-351
- [7] Delong ER, Delong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach[J]. Biometrics, 1988, 44(3): 837-845
- [8] 付振涛,郭晓雷,张思维,等.2015 年中国前列腺癌发病与死亡分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(9): 718-722
- [9] Abedali ZA, Calaway AC, Large T, et al. The Role of Prostate Specific Antigen Monitoring after Holmium Laser Enucleation of the Prostate[J]. J Urol, 2020, 203(2): 304-310
- [10] Chen R, Huang Y, Cai X, et al. Age-Specific Cutoff Value for the Application of Percent Free Prostate-Specific Antigen (PSA) in Chinese Men with Serum PSA Levels of 4.0-10.0 ng/ml [J]. PLoS One, 2015, 10(6): e0130308
- [11] Weckermann D, Maassen C, Wawroschek F, et al. Improved discrimination of prostate cancer and benign prostatic hyperplasia by means of the quotient of free and total PSA [J]. Int Urol Nephrol, 1999, 31(3): 351-359
- [12] 刘俊肖,董彪,朱照伟,等.前列腺特异抗原相关变量和磁共振及其波谱分析与前列腺穿刺之间的联系[J]. 中华老年医学杂志, 2019, 38(8): 897-901
- [13] Bai X, Jiang Y, Zhang X, et al. The Value of Prostate-Specific Antigen-Related Indexes and Imaging Screening in the Diagnosis of Prostate Cancer[J]. Cancer Manag Res, 2020, 12: 6821-6826
- [14] Denham JW, Bender R, Paradise WE. It's time to depolarise the unhelpful PSA-testing debate and put into practice lessons from the two major international screening trials[J]. Med J Aust, 2010, 192(7): 393-396
- [15] 康振,张配配,李拔森,等.前列腺影像报告与数据系统对前列腺特异性抗原灰区前列腺癌的诊断价值[J]. 重庆医学, 2017, 46(22): 3050-3052, 3056
- [16] 方建雄,刘久敏,蒲小勇,等.尿液中 CXCL16 联合 PSAD、fPSA% 对 PSA 灰区前列腺癌患者的诊断价值[J]. 中华腔镜泌尿外科杂志(电子版), 2020, 14(3): 171-175
- [17] 吴涵潇,江思源.2020 年版欧洲泌尿外科学会前列腺癌指南更新要点及解读[J]. 国际泌尿系统杂志, 2020, 40(5): 913-916
- [18] Aminsharifi A, Howard L, Wu Y, et al. Prostate Specific Antigen Density as a Predictor of Clinically Significant Prostate Cancer When the Prostate Specific Antigen is in the Diagnostic Gray Zone: Defining the Optimum Cutoff Point Stratified by Race and Body Mass Index[J]. J Urol, 2018, 200(4): 758-766
- [19] Yusim I, Krenawi M, Mazor E, et al. The use of prostate specific antigen density to predict clinically significant prostate cancer [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 20015
- [20] 中华医学会泌尿外科学分会前列腺癌联盟. 中国前列腺癌早期诊断专家共识[J]. 中华泌尿外科杂志, 2015, 36(8): 561-564
- [21] Liu C, Liu SL, Wang ZX, et al. Using the prostate imaging reporting and data system version 2 (PI-RADS v2) to detect prostate cancer can prevent unnecessary biopsies and invasive treatment [J]. Asian J Androl, 2018, 20(5): 459-464

- treatment[J]. *Mol Immunol*, 2020, 127: 203-211
- [9] Amaral JL, Santos SJM, Souza PFN, et al. Quantum biochemistry in cancer immunotherapy: New insights about CTLA-4/ipilimumab and design of ipilimumab-derived peptides with high potential in cancer treatment[J]. *Mol Immunol*, 2020, 127: 203-211
- [10] Sun JJ, Liu L, Wang JR, et al. Clinical outcomes of people living with human immunodeficiency virus (HIV) with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) in Shanghai, China[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2020, 133(23): 2796-2802
- [11] Gao H, Ma J, Cheng Y, et al. Exosomal Transfer of Macrophage-Derived miR-223 Confers Doxorubicin Resistance in Gastric Cancer [J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 12169-12179
- [12] Hergueta-Redondo M, Peinado H. The influence of secreted factors and extracellular vesicles in ovarian cancer metastasis [J]. *EJC Suppl*, 2020, 15: 38-48
- [13] Ganji A, Farahani I, Shojapour M, et al. In vivo therapeutic effects of colorectal cancer cell-derived exosomes [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2020, 23(11): 1439-1444
- [14] Feng Y, Zhong M, Zeng S, et al. Exosome-derived miRNAs as predictive biomarkers for diffuse large B-cell lymphoma chemotherapy resistance[J]. *Epigenomics*, 2019, 11(1): 35-51
- [15] Turbitt WJ, Orlandella RM, Gibson JT, et al. Therapeutic Time-restricted Feeding Reduces Renal Tumor Bioluminescence in Mice but Fails to Improve Anti-CTLA-4 Efficacy[J]. *Anticancer Res*, 2020, 40(10): 5445-5456
- [16] Perez-Santos M. Bispecific anti-PD-1/CTLA-4 antibody for advanced solid tumors[J]. *Pharm Pat Anal*, 2020, 9(5): 149-154
- [17] Aref S, El Agdar M, El Sebaie A, et al. Prognostic Value of CD200 Expression and Soluble CTLA-4 Concentrations in Intermediate and High-Risk Myelodysplastic Syndrome Patients[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2020, 21(8): 2225-2230
- [18] Zhang J, Liu D, Liu J, et al. Hybrid spherical nucleotide nanoparticles can enhance the synergistic anti-tumor effect of CTLA-4 and PD-1 blockades[J]. *Biomater Sci*, 2020, 8(17): 4757-4766
- [19] Liu XR, Yu JJ, Song GH, et al. Peripheral cytotoxic T lymphocyte predicts first-line progression free survival in HER2-positive advanced breast cancer[J]. *Breast*, 2020, 55: 7-15
- [20] Tian L, Wang W, Yu B, et al. Efficacy of dendritic cell-cytokine induced killer cells combined with concurrent chemoradiotherapy on locally advanced non-small cell lung cancer[J]. *J BUON*, 2020, 25(5): 2364-2370
- [21] 罗海波, 夏薇, 曹鸿挺, 等. 乙型肝炎患者外周血 T 细胞亚群、IL-6 及 IL-8 水平的表达及临床意义 [J]. *现代生物医学进展*, 2018, 18 (13): 2517-2521
- [22] Crosby EJ, Hobeika AC, Niedzwiecki D, et al. Long-term survival of patients with stage III colon cancer treated with VPR-CEA(6D), an alphavirus vector that increases the CD8⁺ effector memory T cell to Treg ratio[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e001662
- [23] Godoy GJ, Paira DA, Olivera C, et al. Differences in T regulatory cells between mouse strains frequently used in immunological research: Treg cell quantities and subpopulations in NOD, B6 and BALB/c mice[J]. *Immunol Lett*, 2020, 223: 17-25
- [24] Procaccini C, Matarese G. Where Mitochondria Meet Autoimmunity: The Treg Cell Link[J]. *Cell Metab*, 2020, 32(4): 507-509
- [25] Mikami N, Kawakami R, Sakaguchi S. New Treg cell-based therapies of autoimmune diseases: towards antigen-specific immune suppression[J]. *Curr Opin Immunol*, 2020, 67: 36-41
- [26] 丁静雅, 秦露丹, 徐勇, 等. Graves 病患者外周血中 CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞上的 PD-1/PD-L1 的表达及意义 [J]. *现代生物医学进展*, 2019, 19(4): 718-723
- [27] Zavvar M, Assadiasl S, Zargaran S, et al. Adoptive Treg cell-based immunotherapy: Frontier therapeutic aspects in rheumatoid arthritis [J]. *Immunotherapy*, 2020, 12(12): 933-946

(上接第 1390 页)

- [22] 黑炜翔, 杨宗盛, 夏成兴, 等. fPSA/TPSA/PSAD 联合多参数磁共振成像 PI-RADS 评分在诊断 PSA 灰区前列腺癌中的作用[J]. *国际泌尿系统杂志*, 2020, 40(2): 234-239
- [23] Byun J, Park KJ, Kim MH, et al. Direct Comparison of PI-RADS Version 2 and 2.1 in Transition Zone Lesions for Detection of Prostate Cancer: Preliminary Experience [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2020, 52(2): 577-586
- [24] 陈素静, 李建忠. PSAD 与双参数前列腺磁共振联合应用在前列腺癌诊断中的意义[J]. *国际泌尿系统杂志*, 2019, 39(6): 965-969
- [25] Washino S, Okochi T, Saito K, et al. Combination of prostate imaging reporting and data system (PI-RADS) score and prostate-specific antigen (PSA) density predicts biopsy outcome in prostate biopsy naïve patients[J]. *BJU Int*, 2017, 119(2): 225-233
- [26] Liu J, Dong B, Qu W, et al. Using clinical parameters to predict prostate cancer and reduce the unnecessary biopsy among patients with PSA in the gray zone[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 5157